

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

На правах рукопису

ФАДЄЄВА СВІТЛАНА ІВАНІВНА

УДК: 616.248-036.65-085.001.5

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ДЕКАМЕТОКСИНУ В
КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ІНФЕКЦІЙНОГО ЗАГОСТРЕННЯ
БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ**

14.01.27 – пульмонологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник
Гуменюк Микола Іванович
доктор медичних наук



КИЇВ – 2017

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ЗАГОСТРЕННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ: РОЛЬ ВІРУСНОЇ ТА БАКТЕРІАЛЬНОЇ ІНФЕКЦІЇ, ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ (огляд літератури).....	12
1.1 Загострення бронхіальної астми: сучасний стан проблеми	12
1.2 Вірусіндуковане загострення бронхіальної астми	15
1.3 Бактерійіндуковане загострення бронхіальної астми	18
1.4 Сучасні методи лікування загострень бронхіальної астми	23
1.4.1 Загальні принципи лікування бронхіальної астми	23
1.4.2. Сучасні методи лікування загострень бронхіальної астми	29
1.4.3 Методи небулайзерної терапії в лікуванні бронхіальної астми.....	31
1.4.4 Актуальність застосування антисептиків в терапії загострень бронхіальної астми.....	35
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА, МЕТОДИ ОБСТЕЖЕННЯ І ЛІКУВАННЯ.....	40
2.1. Клінічна характеристика хворих	40
2.2. Методи досліджень	45
2.2.1 Загальноклінічні методи досліджень	45
2.2.2 Лабораторні методи дослідження	48
2.2.3 Інструментальні методи дослідження	48
2.2.4 Вірусологічні методи дослідження	50
2.2.5 Бактеріологічні методи дослідження	55
2.2.6 Методика статистичного дослідження	57
2.3. Методики лікування	57

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАГОСТРЕНЬ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ДО ДЕКАМЕТОКСИНУ	60
3.1. Чутливість вірусних збудників загострень бронхіальної астми до декаметоксину	60
3.2. Чутливість бактеріальних збудників загострень бронхіальної астми до декаметоксину	64
РОЗДІЛ 4. ВПЛИВ ІНГАЛЯЦІЇ РОЗЧИНУ АНТИСЕПТИКА ДЕКАМЕТОКСИНУ НА ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ІНФЕКЦІЙНИМ ЗАГОСТРЕННЯМ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ.....	71
РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ НЕБУЛАЙЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ ДЕКАМЕТОКСИНОМ У ХВОРИХ З ІНФЕКЦІЙНИМИ ЗАГОСТРЕННЯМИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ	75
РОЗДІЛ 6. ОЦІНКА ПЕРЕНОСИМОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ 10-ДОБОВОГО КУРСУ ІНГАЛЯЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ 0,02 % РОЗЧИНОМ ДЕКАМЕТОКСИНУ У ПАЦІЄНТІВ З ІНФЕКЦІЙНИМ ЗАГОСТРЕННЯМ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ	100
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	103
ВИСНОВКИ.....	118
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	120
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	121

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АБТ	—	антибактеріальна терапія
АСТ	—	тест контролю астми
БА	—	бронхіальна астма
БОС	—	бронхообструктивний синдром
ВВС	—	вірус везикулярного стоматиту
ВІТ	—	відділення інтенсивної терапії
КС	—	кортикостероїди
ГРБ	—	гіперреактивність бронхів
ГРВІ	—	гострі респіраторні вірусні інфекції
ДАІ	—	дозований аерозольний інгалятор
ДПІ	—	дозований порошковий інгалятор
МБцК	—	мінімальна бактерицидна концентрація
КУО	—	колонієутворюючі одиниці
ПАР	—	поверхнево-активні речовини
ПЛР	—	полімеразна ланцюгова реакція
ПОШвид.	—	пікова об'ємна швидкість видиху
РВЛ	—	риновірус людини
РСВ	—	респіраторно-синцитіальний вірус
ТЦД	—	тканинна цитопатична дія
ФЗД	—	функція зовнішнього дихання
ЦІТ	—	цистеїнілові лейкотрієни
ЧАС	—	четвертинні амонієві сполуки
ШВЛ	—	штучна вентиляція легень
FEV ₁	—	об'єм форсованого видиху за першу секунду
FEV ₁ / FVC	—	відношення об'єму форсованого видиху за першу секунду до форсованої життєвої ємності легень

FVC	—	форсована життєва ємність легень
MEF ₂₅	—	швидкість видиху на рівні 25 % форсованої життєвої ємності легень
MEF ₅₀	—	швидкість видиху на рівні 50 % форсованої життєвої ємності легень
MEF ₇₅	—	швидкість видиху на рівні 75 % форсованої життєвої ємності легень
MMEF ₂₅₋₇₅	—	середня об'ємна швидкість видиху на рівні 25–75 % FVC
MVV	—	максимальна вентиляція легенів
PEF	—	пікова об'ємна швидкість видиху
SaO ₂	—	сатурація киснем артеріальної крові
<i>S. aureus</i>	—	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. epidermidis</i>	—	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>S. pyogenes</i>	—	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>M. pneumoniae</i>	—	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>S. pneumoniae</i>	—	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>C. pneumoniae</i>	—	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<i>M. catarrhalis</i>	—	<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>E. coli</i>	—	<i>Escherichia coli</i>
<i>H. influenzae</i>	—	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>K. pneumoniae</i>	—	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>M. morganii</i>	—	<i>Morganella morganii</i>
<i>P. aeruginosa</i>	—	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
VC	—	життєва ємність легень

ВСТУП

Актуальність теми. Останніми роками в більшості країн світу спостерігається постійне зростання захворюваності на бронхіальну астму (БА). Поширеність БА у різних країнах коливається від 1,0 до 16,0 % жителів [7]. В Україні, за даними офіційної статистики, поширеність БА складає 488,8 хворих на 100 тис. дорослого населення, і щорічно БА вперше діагностується у близько 8 тис. чоловік [55].

БА є хронічним запальним захворюванням, для якого характерні періодичні загострення. Будь-яке загострення астми, особливо тяжке, призводить до зниження функції легенів, яке часто зберігається тривалий час і далеко не завжди відновлюється до вихідного рівня, погіршуючи перебіг і прогноз захворювання [68, 87]. Часті загострення ведуть до прогресування захворювання, знижують якість життя і, в кінцевому підсумку, призводять пацієнтів з БА до інвалідизації. Тому, на думку більшості дослідників, зниження числа загострень є найбільш значимим і провідним завданням в терапії БА. Загострення БА може викликатися багатьма причинами, серед яких: контакт з алергеном; професійна шкідливість; швидка відміна гормональних препаратів; некоректна базисна терапія; неправильна гіпосенсибілізація; вірусна та бактеріальна інфекції.

Епідеміологічні та імунопатофізіологічні дослідження показують, що найбільш поширеною причиною загострення хвороби – в 80–85 % випадків у дітей та приблизно у 75 % дорослих – є гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ). Зв'язок між ГРВІ та загостренням БА доведена багатьма авторами [79, 84, 108, 127, 131]. Можна сказати, що респіраторній вірусній інфекції належить провідне місце серед причин загострення БА [108]. Важливо, що вірусна інфекція не лише викликає загострення БА, а й значно ускладнює її перебіг [48, 131].

Одним із важливих компонентів патогенного впливу респіраторної вірусної інфекції є погіршення мукоциліарного кліренсу і полегшення

просування бактерій в нижні відділи дихальних шляхів, а також пригнічення фагоцитарної активності альвеолярних макрофагів із блокадою внутрішньоклітинних бактерицидних процесів, в результаті чого створюються умови для приєднання бактеріальної інфекції та формування вірусно-бактеріальних асоціацій [83]. Це, безумовно, призводить до більш тяжкого перебігу загострень, зміни клінічної картини захворювання, посилення сенсibiliзації [78].

Таким чином, одним із пріоритетних завдань терапії загострень БА є ліквідація інфекційного чинника. У зв'язку із широким застосуванням антибіотиків, високою алергізацією до них населення, а також виникненням резистентних до антибіотиків штамів бактерій, зростає інтерес щодо антисептикотерапії інфекційного загострення БА. Але можливості використання антисептиків у хворих на БА вивчені недостатньо.

До невирішених питань належить і визначення оптимального шляху надходження препаратів в організм хворого на БА. На сьогодні використовують різні шляхи введення препаратів – пероральний, парентеральний та інгаляційний. Найбільшу перевагу має інгаляційний шлях. Він забезпечує виражену місцеву дію лікарських засобів в легенях, не спричиняє небажаної системної дії, прискорює позитивний ефект лікування та сприяє зниженню доз лікарських засобів [15].

Серед інгаляційних способів введення ліків на даний час найбільш ефективним є спосіб із використанням небулайзера, який дозволяє знизити дозу препарату, підвищити його ефективність, може застосовуватись в ситуаціях, коли тяжкість пацієнта, його вік або низька прихильність до лікування не дозволяють ефективно використовувати інші види інгаляторів [2]. Але ефективність і безпечність небулайзерної антимікробної терапії у хворих на БА вивчені не достатньо. Тому все вищезазначене стало підставою для виконання даної роботи, визначило мету та завдання дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» «Вивчення ролі вірусних збудників у перебігу бронхіальної астми та оптимізація діагностики і лікування інфекційного загострення цієї недуги» (№ державної реєстрації 0111U001540).

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування інфекційного загострення бронхіальної астми шляхом включення в комплексну терапію антисептика декаметоксину у вигляді небулайзерних інгаляцій.

Завдання дослідження:

1. Дослідити чутливість вірусних збудників інфекційних загострень бронхіальної астми до декаметоксину.
2. Дослідити чутливість бактеріальних збудників інфекційних загострень бронхіальної астми до декаметоксину.
3. Оцінити вплив інгаляцій 0,02 % розчину декаметоксину на показники функції зовнішнього дихання у хворих з інфекційним загостренням бронхіальної астми.
4. Вивчити клінічну ефективність та обґрунтувати доцільність включення 0,02 % розчину декаметоксину у вигляді інгаляцій в комплексну терапію інфекційного загострення бронхіальної астми.
5. Оцінити переносимість комплексної терапії із застосуванням 10-добового курсу небулайзерної терапії 0,02 % розчином декаметоксину у пацієнтів з інфекційним загостренням бронхіальної астми.

Об'єкт дослідження: інфекційне загострення бронхіальної астми.

Предмет дослідження: ефективність застосування інгаляцій 0,02 % розчину декаметоксину у комплексному лікуванні хворих з інфекційним загостренням бронхіальної астми.

Методи дослідження – клінічні, біохімічні, вірусологічні, бактеріологічні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено високу чутливість основних збудників (вірусних та бактеріальних) інфекційних загострень бронхіальної астми до декаметоксину.

Доведено, що *in vitro* 0,02 % розчин декаметоксину має віруліцидну дію по відношенню до всіх складних вірусів, зокрема респіраторних, повністю інактивуючи їх.

Науково обгрунтовано, що бактеріальні збудники інфекційного загострення бронхіальної астми *in vitro* мають значно вищий рівень чутливості до 0,02 % розчину декаметоксину у порівнянні з фурациліном. Доведено виражений потенціюючий вплив 0,02 % розчину декаметоксину на протистафілококову активність цефотаксиму і кларитроміцину.

Вперше встановлено, що інгаляції 0,02 % розчину декаметоксину не чинять негативного впливу на показники функції зовнішнього дихання у хворих з інфекційним загостренням бронхіальної астми.

Доведено високу клінічну ефективність та обгрунтовано доцільність включення в комплексне лікування хворих з інфекційними загостреннями бронхіальної астми небулайзерних інгаляцій 0,02 % розчину декаметоксину.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено новий метод лікування хворих з інфекційним загостренням бронхіальної астми, який відрізняється тим, що стандартна терапія доповнена інгаляційним введенням декаметоксину за допомогою небулайзеру.

Включення в комплексну терапію 10-добового інгаляційного курсу 0,02 % розчину декаметоксину рекомендується для покращення ефективності лікування цієї категорії хворих та скорочення терміну перебування хворих в стаціонарі (патент України на корисну модель «Спосіб лікування інфекційного загострення бронхіальної астми»).

Особистий внесок здобувача. Здобувачем виконаний інформаційний пошук і аналітичний огляд літератури за предметом дослідження. Дисертантові належить головна ідея дослідження, разом з науковим

керівником – доктором медичних наук Гуменюком М. І. – визначені мета і завдання дослідження, основні напрями наукового пошуку.

Дисертантом особисто проведено весь обсяг клінічної роботи. Дисертант приймав участь у обстеженні та лікуванні всіх 64 хворих з інфекційним загостренням бронхіальної астми, які були включені до проспективного дисертаційного дослідження. Автором проведена статистична обробка отриманих результатів досліджень, здійснено їх інтерпретацію, проведено аналіз і узагальнення результатів, сформульовано всі положення, висновки і рекомендації щодо подальшого впровадження результатів дослідження.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертаційної роботи висвітлювались на 6-му Британсько-Українському Симпозіумі «Новітні тенденції в сучасній анестезіології та інтенсивній терапії – акцент на проблемах безпеки пацієнта та моніторингу» (м. Київ, (Україна), 2014), 24-му щорічному конгресі ERS (м. Мюнхен, (Німеччина), 2014), на міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання стратегії, тактики застосування та дослідження антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів» (м. Вінниця, (Україна), 2014).

Результати роботи впроваджені в практичну роботу пульмонологічного відділення «Головного військового клінічного госпіталю» МО України, відділення неспецифічних захворювань легень у хворих на туберкульоз Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», пульмонологічного центру Донецького обласного клінічного територіального медичного об'єднання, пульмонологічного відділення Вінницької міської клінічної лікарні № 1, пульмонологічного відділення обласного фтизіопульмонологічного центру м. Івано-Франківськ, терапевтичного відділення Комунального закладу «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 6» Дніпропетровської обласної ради.

Результати наукового дослідження включені до матеріалів лекцій та практичних занять кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України у складі навчальної програми передатестаційних циклів для пульмонологів «Бронхіальна астма».

Апробація дисертації була проведена на засіданні апробаційної комісії Державної Установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України». Робота рекомендована до офіційного захисту.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць (у тому числі 7 статей у фахових виданнях, атестованих ДАК України, 1 – у виданні, зареєстрованому у міжнародній наукометричній системі INDEX COPERNICUS, 1 – у міжнародному фаховому журналі Узбекистану та 3 тез у матеріалах міжнародних конференцій).

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 134 сторінках друкованого тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення матеріалу, висновків і практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 20 таблицями і 6 рисунками. Список використаних джерел містить 132 наукових джерела, із них 63 кирилицею та 69 латиною.

Висловлюємо щиру подяку співробітникам кафедри вірусології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України на чолі із завідуючою кафедрою проф. Дзюблик І. В. та професору кафедри мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова Ковальчуку В. П. на чолі із завідувачем кафедри проф. Палієм Г. К. за сприяння при виконанні дисертаційної роботи.

РОЗДІЛ 1

ЗАГОСТРЕННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ: РОЛЬ ВІРУСНОЇ ТА БАКТЕРІАЛЬНОЇ ІНФЕКЦІЇ, ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Загострення бронхіальної астми: сучасний стан проблеми

Епідеміологічні дослідження різних країн світу свідчать, що характерною особливістю останніх десятиліть є майже геометрична прогресія зростання кількості алергічних захворювань, які охоплюють від 20 до 40 % населення, серед яких особливої уваги потребує бронхіальна астма.

Аналіз вітчизняних та закордонних статистичних даних доводить, що поширеність астми зростає як в нашій країні, так і в усьому світі. Неухильне зростання розповсюдженості захворювання, в тому числі у осіб молодого віку, збільшення кількості випадків з тяжким перебігом захворювання обумовлює велике навантаження на систему охорони здоров'я та несе суттєві економічні збитки.

Бронхіальна астма (БА) – хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, яке спричинене значною кількістю клітин та медіаторів запалення. Хронічне запалення поєднується із гіперреактивністю бронхів, що проявляється рецидивуючими симптомами свистячого дихання, ядухи, скованості у грудній клітці, кашлем, особливо вночі та рано вранці. Ці епізоди зазвичай пов'язані із розповсюдженою, але варіабельною бронхообструкцією, яка є зворотною спонтанно або під впливом терапії [34].

БА – одна із найбільш важливих медико-соціальних проблем. На сьогоднішній день від 1,0 до 16,0 % дорослого населення земної кулі страждає від цієї недуги [88]. Розповсюдженість БА зростає із року в рік у більшості країн світу, включаючи Україну, та призводить до значних економічних збитків, зростання вартості лікування, втрати пацієнтом продуктивності праці та зниження участі у сімейному житті.

В Україні сьогодні налічується близько 200 тисяч дорослих хворих на БА, і щорічно діагностується близько восьми-дев'яти тисяч нових випадків захворювання.

БА не тільки є поширеною патологією, а й відрізняється високою інвалідністю та смертністю, що створює медико-соціальні проблеми і призводить до величезних економічних витрат. У світі близько 300 млн осіб страждає на БА, при цьому щорічно близько 250 тис. із них помирає. Смертність від астми і астматичних станів залишається досить високою, але можна відмітити деяку тенденцію до її зменшення – із 0,9 на 100 тисяч населення в 2005 році до 0,5 в 2011 році.

Останніми роками спостерігається збільшення захворюваності на БА в Україні [62, 63]. За даними офіційної статистики, поширеність БА складає 488,8 хворих на 100 тис. дорослого населення, і щорічно БА вперше діагностується у близько 8 тис. осіб [54]. Але ці дані офіційної статистики є дуже низькими та не відображують реальну картину розповсюдженості.

Виділяють наступні групи етіологічних факторів БА [36]:

- неінфекційні (атопічні алергени, пилові, виробничі, харчові, медикаментозні, алергени тварин, комах, кліщів тощо);
- інфекційні алергени (віруси, бактерії, гриби);
- фізичні та метеорологічні фактори (зміна температури та вологості повітря, коливання атмосферного тиску, магнітного поля землі);
- інтенсивні фізичні навантаження;
- механічні та хімічні фактори (неорганічний пил, пари кислот і лугів);
- нервово-психічні впливи.

БА є хронічним запальним захворюванням, для якого характерні періодичні загострення. У рекомендаціях Американського торакального товариства та Європейського респіраторного товариства [80, 116] наводиться визначення загострення БА: гострі чи підгострі епізоди прогресування симптомів БА (задишки, кашлю, свистячих хрипів і відчуття нестачі повітря, стиснення грудної клітини чи різної комбінації цих симптомів). Виділяють

4 ступені тяжкості загострення: легкий, середньої тяжкості, тяжкий та загрозу зупинки дихання [34]. Особливу небезпеку несуть тяжкі загострення БА із загрозою зупинки дихання, при яких показник лікарняної летальності в Україні складає 0,08 %, досягаючи в деяких регіонах країни 0,35 % [50].

Будь-яке загострення астми, особливо тяжке, призводить до зниження функції легенів, яке часто зберігається тривалий час і далеко не завжди відновлюється до вихідного рівня, погіршуючи перебіг і прогноз захворювання [68, 87]. Часті загострення ведуть до прогресування захворювання, знижують якість життя і, в кінцевому підсумку, призводять пацієнтів із БА до інвалідності. Тому, на думку більшості дослідників, зниження числа загострень є найбільш значимим і провідним завданням в терапії БА. Загострення БА може викликатися багатьма причинами, серед яких: контакт з алергеном; професійна шкідливість; швидка відміна гормональних препаратів; некоректна базисна терапія; неправильна гіпосенсибілізація; вірусна та бактеріальна інфекції.

Більшість загострень при БА пов'язана з респіраторними вірусами, зокрема з риновірусами, синцитіальними вірусами або аденовірусами, або ж вірусом грипу. У деяких фенотипів БА вірус-індуковані загострення є основною проблемою, незважаючи на адекватний контроль захворювання. Первинний дефект протівірусного імунного захисту при вірусній експозиції призводить до активації алергічного каскаду та розвитку загострення.

В останні роки дослідники стали приділяти велику увагу персистенції вірусів та бактеріальних агентів у дихальних шляхах. Доведено, що певні класи вірусів стимулюють вироблення антитіл реакціонової природи або самі віруси є антигенами і провокують алергічне запалення.

Таким чином, вірусам та бактеріям надається велике значення у виникненні інфекційного загострення БА та формуванні гіперреактивності дихальних шляхів [57].

1.2. Вірусіндуковане загострення БА

Фактори, що впливають на ризик розвитку БА, можна розділити на фактори, які обумовлюють розвиток захворювання, і фактори, що провокують появу симптомів. Незважаючи на численні внутрішні та зовнішні фактори, які сприяють розвитку БА та викликають її загострення, епідеміологічні та імунопатофізіологічні дослідження показують, що найбільш поширеною причиною загострення хвороби – в 80–85 % випадків у дітей та приблизно у 75 % дорослих – є гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ). Зв'язок між ГРВІ та загостренням БА доведена багатьма авторами [79, 84, 108, 127, 131]. Можна сказати, що респіраторній вірусній інфекції належить провідне місце серед причин загострення БА [108]. Важливо, що вірусна інфекція не лише викликає загострення БА, а й значно ускладнює її перебіг [48, 131]. У хворих на БА із симптомами ГРВІ спостерігаються більш виражені порушення вентиляційної функції легень та лабораторні прояви запальної реакції (кількість еозинофілів та лейкоцитів крові, рівень еозинофільної інфільтрації легень тощо), а бронхіальна гіперчутливість зберігається після перенесеної ГРВІ протягом 5–11 тижнів [34, 84, 114, 126]. Деякі віруси, асоційовані з бронхообструктивним синдромом у дітей грудного віку, теоретично призводять до виникнення астматичного фенотипу [94, 123]. Крім того, діти, які хворіють на тяжкі ГРВІ в ранньому віці, мають більше шансів захворіти на БА у старшому віці [94, 102, 105]. У хворих із встановленим діагнозом БА вірусні інфекції верхніх відділів дихальних шляхів відіграють ключову роль у виникненні інфекційних загострень бронхіальної астми [96, 105, 115]. Згідно даних вірусологічних досліджень, бронхіальну обструкцію здатні викликати різні віруси: респіраторно-синцитіальний вірус (РСВ), риновірус людини (РВЛ), віруси грипу А і В, аденовірус, вірус парагрипу, коронавірус, метапневмовірус та інші, однак найчастіше (до 80 % усіх вірус-індукованих загострень БА) причиною бронхіальної обструкції у дорослих і дітей старшого віку є риновірус різних типів [76, 84, 126]. У 2008 р. в США були опубліковані результати проспективного спостереження за 259 дітьми у віці 0–6 років

життя (Childhood Origins of Asthma (COAST)) [94]. У 90 % дітей зі свистячим диханням у віці до 3 років були виявлені віруси (найчастіше антигени РВЛ – 48 %, РСВ – 21 %, вірусу парагрипу – 12 %, інших – 10 %). Ризик розвитку БА підвищувався, якщо епізоди бронхообструкції поєднувалися із сенсibiliзацією до аероалергенів. Крім того, 90 % дітей (26 із 30), у яких до трьох років життя відмічалася бронхообструкція, викликана риновірусом, до 6 років мали діагноз БА.

Риновіруси – віруси сімейства *Picornaviridae* – викликають до 80 % усіх вірус-індукованих загострень БА у дорослих. Дійсно, весняні та осінні піки госпіталізацій з приводу БА корелюють зі структурою виявлення РВЛ серед населення.

Здатні індукувати загострення БА та бронхообструкцію також РСВ, рідше – метапневмовірус, коронавірус (один із серотипів останнього відомий як вірус SARS, який викликає тяжкий гострий респіраторний синдром з ураженням легенів за типом респіраторного дистрес-синдрому; інший штам – NL63 – викликає бронхіоліт). До 2 років практично всі діти мають антитіла до РСВ, але невелика кількість із них хворіють на бронхіоліт або мають тяжкий перебіг інфекції, який може стати причиною госпіталізації. Проте існують переконливі дані, які підтверджують роль РСВ-інфекції в розвитку БА у дітей [110].

Латентна аденовірусна інфекція може зберігатися в дихальних шляхах протягом багатьох років, при цьому під латентною інфекцією мається на увазі явище, при якому вірус вбудовує частину вірусного генома в ДНК клітини господаря і періодично експресує гени вірусу [106]. Було продемонстровано, що у 94 % дітей із резистентною до кортикостероїдів БА виявляють антигени аденовірусу, тоді як у групі контролю цей показник становить 0 % [103]. У дорослих, як з БА, так і без, докази аденовірусної інфекції спостерігали більш ніж у 50 % обстежених осіб [104].

Механізми розвитку вірус-індукованого загострення БА дуже складні та вивчені недостатньо, однак встановлено, що одним із основних

патогенетичних механізмів БА є гіперреактивність бронхів (ГРБ), яка виникає на фоні еозинофільного запалення [114].

Одним з важливих факторів впливу ГРВІ також є нейрогенні механізми. ГРВІ сприяють порушенню нейрорегуляторних механізмів – підвищують активність парасимпатичного відділу нервової системи, рівень нейропептидів, знижують рівень нейтральної ендопептидази і продукцію NO, які відіграють важливу роль у розвитку бронхообструкції [113]. Респіраторні віруси і, перш за все, рино- та РС- віруси, можуть викликати або посилювати запальний процес за рахунок безпосередньої альтерації епітелію бронхів і шляхом виділення пошкодженими і ефекторними клітинами (еозинофілами, лімфоцитами) ряду прозапальних медіаторів – цитокінів та хемокінів (інтерлейкінів, лейкотрієнів, факторів активації тромбоцитів, туморнекротизуючого фактора, гістаміну, нейтрофільних протеаз тощо) [65]. Це призводить до подальшого пошкодження епітелію бронхів, посилення запальної реакції і розвитку легеневої недостатності [121]. ГРВІ, викликаючи і підтримуючи запальні зміни слизової оболонки дихальних шляхів, призводять до підвищення судинної проникності [75, 77]. Це тягне за собою пропотівання альбуміну і підвищення в'язкості бронхіального секрету з утворенням слизових пробок і розвитком обтурації периферичних дихальних шляхів, що призводить до пригнічення мукоциліарного кліренсу та затримки виведення запального секрету [57].

Респіраторні віруси сприяють вивільненню прозапальних медіаторів, що, разом із підвищеною судинною проникністю, призводить до набряку слизової оболонки та звуження просвіту судин. Все це разом із м'язовим компонентом призводить до підвищення реактивності дихальних шляхів.

В доповнення до зазначених порушень підключаються імунологічні механізми: пригнічується загальний та місцевий імунітет, активуються Т-хелпери, які посилюють реакції гіперчутливості як сповільненого, так і негайного типів у відповідь на алергенну стимуляцію, що призводить до підвищення продукції специфічних противірусних IgE та посилення

алергічного запального процесу [113, 120]. Запалення при ГРВІ порушує морфоструктуру дрібних бронхів, призводить до потовщення бронхіальної стінки, закриття просвіту слизовим секретом, клітинним детритом. Велику роль у посиленні сенсibiliзації при вірусній інфекції відіграє порушення бар'єрних функцій ушкодженого епітелію дихальних шляхів, що призводить до збільшення проникності для алергенів, токсичних речовин і гіперчутливості ірритантних рецепторів підслизового шару бронхів [57, 65].

1.3. Бактерійіндуковане загострення БА

Одними із важливих компонентів патогенного впливу респіраторної вірусної інфекції є погіршення мукоциліарного кліренсу і полегшення просування бактерій в нижні відділи дихальних шляхів, а також пригнічення фагоцитарної активності альвеолярних макрофагів із блокадою внутрішньоклітинних бактерицидних процесів, в результаті чого створюються умови для приєднання бактеріальної інфекції та формування вірусно-бактеріальних асоціацій [83]. Це, безумовно, призводить до більш тяжкого перебігу загострень, зміни клінічної картини захворювання, посилення сенсibiliзації [78]. Ряд авторів вказує, що асоціативний зв'язок між вірусами і бактеріями настільки тісний, що *in vivo* важко визначити питому вагу і роль при астмі окремо респіраторних вірусів і бактерій.

Найчастіше при ГРВІ виявляється інфікування *M. pneumoniae* та *S. pneumoniae*, що призводить до більш тяжкого перебігу загострення БА [129]. Останніми роками активно обговорюється питання ролі атипичних збудників при розвитку БА. Зокрема, висловлено припущення, що колонізація патогенними бактеріями може призводити до хронічного запалення нижніх відділів дихальних шляхів, порушення мукоциліарного кліренсу, збільшення продукції слизу і, в кінцевому результаті, до БА [71, 104]. До організмів, залучених у цей процес, відносять аденовіруси, *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae* і *M. catarrhalis* [70, 71, 85, 92, 98, 124, 128, 130].

Первинний зв'язок між БА і *S. pneumoniae* вперше був описаний у 1991 році у 19 астматиків, у дев'яти з яких були виявлені серологічні докази поточної або недавно перенесеної інфекції, викликаній цим збудником [89]. У шкільному віці у дітей з бронхообструктивним синдромом (БОС) широко поширена слабо виражена інфекція *S. pneumoniae* в назальних аспіратах [82]. Виявлення інфекції *S. pneumoniae* серологічними методами (секреторний IgA) і методами полімеразних ланцюгових реакцій (ПЛР) дало подібні результати протягом симптоматичного та асимптомного епізодів (23 порівняно з 28 % відповідно). Також рівні специфічного щодо *S. pneumoniae* IgA були більш ніж у 7 разів вищі в осіб, які повідомляли про чотири і більше випадки загострення, в порівнянні з тими, хто повідомляв про один випадок. У дослідженні 70 хворих дітей із використанням гнучкої оптиволоконної бронхоскопії 40 % ПЛР-позитивних відносно *S. pneumoniae* зразків були у дітей з БА. При посіві зразків крові було встановлено, що значно більша частка осіб з БА була позитивна щодо хламідій (34,3 %) у порівнянні з особами з групи контролю (11 %) [130]. Цілком можливо, що хронічна інфекція, викликана хламідіями, сприяє персистуванню запалення в дихальних шляхах, що збільшує сприйнятливість до інших подразників, таких як віруси і алергени. Оцінка ролі хронічної інфекції, викликаній як хламідіями, так і мікоплазмами при загостреннях БА, була виконана Johnston і співавт. [95]. Автори дійшли висновку, що, незважаючи на те що безліч досліджень, які вивчали зв'язок між астмою і згаданими збудниками, були неконтрольованими і дали суперечливі результати, існують біологічні механізми, які могли б пояснити такий зв'язок і можливу роль антибактеріальної терапії при лікуванні пацієнтів з БА. Martin і співавт. оцінювали 55 хворих БА, а також 11 осіб у групі контролю з інфекцією, викликану мікоплазмами, *S. pneumoniae* і вірусами (грипу А і В; парагрипу 1, 2 і 3; РВЛ; аденовірусом) [104]. Були виконані підрахунок і визначення відсоткового вмісту клітин у бронхоальвеолярному виділенні, а також морфометрія тканин. Серед хворих з бронхіальною астмою 56 % були ПЛР-

позитивні відносно *M. pneumoniae* (n = 25) або *C. pneumoniae* (n = 7), які були виявлені головним чином у змивній рідині і зразках біопсії. Лише одна людина з групи контролю виявилася ПЛР-позитивною щодо мікоплазм. Істотно більшу кількість опасистих клітин спостерігали в групі хворих, які були позитивні за даними ПЛР, порівняно з ПЛР-негативними. Результати посіву обох мікроорганізмів виявилися негативними у всіх хворих, а дані серології погано корелювали з результатами дослідження методом ПЛР.

В іншому дослідженні 119 дітей у віці 9–15 років госпіталізованих з приводу тяжкого загострення БА, були обстежені серологічними методами щодо наявності гострої інфекції, викликаной *M. pneumoniae* або *C. pneumoniae* [70]. Також була виконана ПЛР назофарингеального аспірату. Гостра серологічно позитивна інфекція, викликана *M. pneumoniae*, була виявлена у 20 %, а гостра інфекція, викликана *C. pneumoniae*, – у 3,4 % хворих під час поточного загострення захворювання. Із 51 хворого з першим в житті епізодом БА гостра інфекція, викликана *M. pneumoniae*, була продемонстрована в 50 % випадків, а *C. pneumoniae* – у 8,3 % хворих. У 62 % дітей з першим в їх житті загостренням астми, інфікованих *M. pneumoniae* або *C. pneumoniae*, виявилася рецидивуюча БА, і тільки у 27 % загострення БА відбувалося без зазначеної інфекції [70]. Як і в попередньому дослідженні, серологічне підтвердження погано корелювало з результатами ПЛР. Таким чином, хронічна хламідійна інфекція може сприяти затяжному запаленню дихальних шляхів.

Як зазначалося раніше, *M. pneumoniae* також асоційована з бронхіальною астмою. І на цей раз результати досліджень знову суперечливі – вчені не змогли точно встановити причинно-наслідковий зв'язок між мікоплазменною інфекцією і загостреннями БА. Незважаючи на те що деякі з них повідомляли про 25 % дітей із БОС, інші не змогли підтвердити ці спостереження [82, 91]. При подальших дослідженнях доведено, що набагато поширенішим етіологічним фактором при інфекційному загостренні БА є віруси [82, 94].

Деякими авторами, навпаки, встановлено тісний зв'язок між мікоплазменною інфекцією та виникненням інфекційного загострення БА. Як згадувалося раніше, використовуючи методи ПЛР, мікоплазма була виявлена у 25 із 55 дорослих астматиків і тільки у одного з 11 пацієнтів групи контролю [104]. Повідомлення про випадки загострення БА, що починається з інфекції, викликаной *M. pneumoniae*, дозволяють припустити, що даний збудник є потенційним етіологічним фактором для деяких хворих [132].

Ряд досліджень демонструють, що бактеріальна інфекція не тільки ускладнює перебіг БА у зв'язку з приєднанням інфекційно-обумовленого запального процесу, а й в деяких випадках залучається і до етіопатогенезу самого захворювання. У одному із досліджень наведено, що рівень антитіл до *S. pneumoniae* корелював із тяжкістю перебігу БА, перебуваючи в прямій залежності з частотою і виразністю симптомів і в зворотній – з об'ємом форсованого видиху за 1-у секунду (FEV₁) [73]. Інше дослідження підтвердило високу поширеність (38 %) гострого респіраторного хламідіозу та мікоплазмозу у хворих з тяжким загостренням БА: серед цих пацієнтів у 87 % випадків виявлялася *S. pneumoniae*, у 9 % – *M. pneumoniae*, і у 4 % – обидва мікроорганізми [81].

Відомо, що *M. pneumoniae* володіє циліотоксичною і циліостатичною активністю, розташовується в безпосередній близькості від куща війок, які під дією її токсинів і продуктів метаболізму злущуються і закупорюють просвіт бронхів, що призводить до уповільнення мукоциліарного кліренсу [99]. Зниження функції миготливого епітелію зберігається 1–3 роки після перенесеної інфекції. Пошкодження миготливого епітелію та інших клітин респіраторного тракту відкриває ворота для проникнення патогенів, інгаляційних алергенів і токсичних речовин, формування змішаної інфекції, зокрема мікоплазменно-хламідійної і мікоплазменно-вірусної. У результаті пошкодження епітелію створюються всі необхідні умови для формування гіперреактивності бронхів. Зниження функцій дихальної системи та циліарної активності миготливого епітелію сприяє підвищенню інвазивності збудника,

виникненню екзогенної реінфекції і проникненню в тканину легені патогенної мікрофлори, мікст-інфікуванню, затяжному і хронічному перебігу інфекційних процесів [72].

Мікробіом нижніх відділів дихальних шляхів не був ретельно оцінений до теперішнього часу, проте існує зростаюче розуміння того, що ці відділи не є стерильними і що складові мікробіому можуть різнитися у здорових людей та хворих на БА. У одному із недавніх дослідженні було виявлено, що новонароджені, у яких підглоткова ділянка була колонізована *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* або комбінацією цих мікроорганізмів, схильні до розвитку рецидивуючого БОС в ранній період життя і виникнення БА у віці 5 років [71].

Ю. І. Фещенко та співавт. (2011) провели дослідження, метою якого було вивчення динаміки характеру колонізуючої мікрофлори верхніх дихальних шляхів у 100 пацієнтів з БА середнього ступеня тяжкості під час загострення і протягом 3 місяців періоду ремісії в процесі стандартного базисного лікування. В результаті проведеної роботи встановлено, що у пацієнтів з астмою відбувається масивна колонізація патогенними та умовно-патогенними бактеріями дихальних шляхів. У складі мікробіоценозу дихальних шляхів виявлено представників 10 основних сімейств мікроорганізмів. Крім нормальної мікрофлори, виявлено значний відсоток золотистого стафілококу, грибів роду *Candida*, *Klebsiella spp.*, а також асоціації стафілококу і кандиди у значного відсотка пацієнтів. Автори зробили висновок, що регулярне використання інгаляційних кортикостероїдних препаратів у складі базисної терапії БА сприяє поглибленню дисбалансу мікробіоценозу слизової оболонки дихальних шляхів, що може ускладнювати перебіг захворювання і підштовхує до подальшого вдосконалення методів лікування таких пацієнтів [53].

Таким чином, уточнення ролі і місця супутньої інфекції як тригера і етіологічного фактора розвитку БА у дорослих та дітей відіграє значну роль для визначення тактики лікування захворювання. Своєчасно проведена

ерадикація атипових патогенів у пацієнтів із БА в поєднанні з базисною терапією може сприяти покращенню перебігу і прогнозу захворювання.

1.4. Сучасні методи лікування загострень бронхіальної астми

1.4.1. Загальні принципи лікування бронхіальної астми

В сучасних класифікаціях БА виділяють контрольовану, частково контрольовану і неконтрольовану форми [14].

Згідно критеріїв Наказу МОЗ України від 08.10.2013 р. № 868 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі» метою лікування астми є контроль над захворюванням [43]. Повний контроль над астмою визначається як:

- 1) відсутність симптомів вдень;
- 2) відсутність нічного пробудження через астму;
- 3) відсутність потреби в невідкладному лікуванні;
- 4) відсутність загострень;
- 5) відсутність обмежень на активність, включаючи фізичні навантаження;
- 6) нормальна функція легенів (FEV_1 та/або ПОШвид. $> 80\%$ від належного рівня або персонально кращого);
- 7) мінімальні побічні ефекти від ліків;
- 8) запобігання смертності від астми.

Згідно оновленої редакції Глобальної ініціативи з астми (GINA 2014) у новому визначенні БА підкреслюється її гетерогенна природа, а в клінічну практику впроваджується поняття фенотипу БА, який необхідно враховувати при виборі схем терапії. Для виділення фенотипів БА використовують два основних підходи: оцінку клініко-біологічних параметрів і кластерний аналіз. Перший підхід визначає клінічні, етіологічні та біологічні фенотипи астми. Зокрема, біологічні фенотипи БА відображають тип запалення дихальних шляхів: еозинофільний, нейтрофільний або малогранулоцитарний. Другий підхід (кластерний аналіз) дав змогу виділити 5 кластерів БА у дорослих і 4 –

у дітей, що розрізняються за тригерами, клінічним перебігом, інтенсивністю, типом запалення і, безумовно, відповіддю на терапію, а також прогнозом [54]. Широкий арсенал діагностичних досліджень, а також фенотипування проводяться для досягнення основної мети терапії – контролю над захворюванням та покращення якості життя [88].

Для оцінки контролю БА в повсякденній практиці застосовують опитувальники для оцінки симптомів: тест контролю астми (АСТ) та опитувальник з визначення контролю астми (АСQ), які дозволяють за допомогою простого, але об'єктивного способу за невеликий проміжок часу та з урахуванням найважливіших симптомів оцінити стан контролю БА в балах. Останні редакції GINA чітко окреслюють циклічний підхід до ведення хворих на БА, який передбачає своєчасну корекцію терапії на основі регулярної переоцінки ступеня тяжкості захворювання. Так, мінімально значима клінічна різниця для оцінок за тестом контролю астми та опитувальником з визначення контролю астми становить відповідно 3 та 0,5 бали, що дає лікарю можливість об'єктивно оцінити відповідь пацієнта на лікування, підтвердити коректність терапевтичних рішень в кожному окремому випадку.

Вважається, що БА контрольована, якщо у хворого денні симптоми проявляються не частіше 2 разів на тиждень; відсутні нічні пробудження; немає необхідності у застосуванні β_2 -агоніста короткої дії більше 2 разів на тиждень, зберігається нормальна життєва активність, у тому числі фізична, відзначаються нормальні (чи близькі до нормальних) показники функції зовнішнього дихання.

Особливої уваги потребує тяжка астма у зв'язку з високим ризиком тяжких загострень, які загрожують життю та потребують високих економічних витрат.

В міжнародних документах Американського торакального товариства та Європейського респіраторного товариства (ATS/ERS, 2014–2016) підкреслюється необхідність створення алгоритму для виділення тяжкої

астми, яка погано піддається терапії та диференціальній діагностиці з іншими станами, які мають схожі прояви та можуть маскуватися під тяжку астму. Окрім того важливим є обґрунтування критеріїв для визначення ступеня контролю тяжкої астми та підходів до її лікування.

Виділення пацієнтів з тяжкою для досягнення контролю астмою передбачає:

підтвердження діагнозу астми;

оцінка факторів, що обтяжують перебіг астми і ускладнюють досягнення її контролю;

визначення фенотипу астми у кожного конкретного пацієнта з подальшим персоніфікованим підходом до терапії з урахуванням його клінічних та патофізіологічних особливостей.

Досягти контрольованого перебігу астми можливо у більшості випадків захворювання доступним на сьогодні арсеналом медикаментозних засобів. У частини пацієнтів досягнення контролю БА можливе лише за умови застосування агресивної противоастматичної терапії або збільшення на 50 % дози оральних кортикостероїдів.

Проте, у 5,0–10,0 % хворих, незважаючи на адекватно призначену терапію, задовільнене володіння технікою інгаляції, високу прихильність до лікування, повноцінну терапію супутньої патології, не вдається досягти контролю над захворюванням. В таких випадках говорять про тяжку БА, або тяжку для терапії астму.

Для досягнення та підтримання контролю над БА на високому рівні рекомендується система сходинок. На першій сходинці терапії застосовуються препарати симптоматичної терапії з метою зняття гострого бронхоспазму та інших симптомів БА, насамперед – β_2 -агоністи короткої дії (сальбутамолу сульфат, фенотеролу гідробромід); додатково – холінолітик короткої дії (іпратропію бромід); комбіновані препарати – β_2 -агоністи короткої дії + холінолітик короткої дії (фенотеролу гідробромід + іпратропію бромід, сальбутамолу сульфат + іпратропію бромід) [34]. Добре

контрольована БА характеризується відсутністю потреби в β_2 -агоністі короткої дії [43].

Оскільки запалення при БА розвивається рано, призначення низьких доз інгальційних КС вже на ранніх стадіях при легкій БА є патогенетично обґрунтованим та сприяє поліпшенню функції легень, знижує ризик загострень БА і пов'язаних із ними госпіталізацій, а тому розглядається на першій сходинці лікування астми [88].

Вибір лікування для сходинок 2, 3 та 4 заснований на здатності препаратів поліпшувати симптоми, функцію легень і запобігати розвитку загострень з урахуванням профілю безпеки [43].

При цьому метою лікування хворих на БА є досягнення та підтримання контролю клінічних проявів захворювання протягом тривалого часу з урахуванням безпеки лікування, потенціалу для розвитку небажаних проявів терапії та вартості лікування при застосуванні найменшої кількості медикаментів.

Інгальційні КС (беклометазон, будесонід, флутиказон, мометазон) – ефективні контролюючі препарати у дорослих і дітей старшого віку для досягнення цілей терапії [43]. Виділяють шість найбільш важливих механізмів протиастматичного впливу КС:

- 1) неспецифічна протизапальна дія, яка полягає у тому, що призводить до зменшення кількості комплексів антиген-антитіло;
- 2) пригнічується продукція антитіл;
- 3) зменшується утворення вільного гістаміну, пригнічується процес звільнення його з опасистих клітин;
- 4) КС потенціюють дію симпатоміметиків;
- 5) прямий релаксуючий вплив на гладку мускулатуру бронхів [7].

Додатковою терапією першого вибору до інгальційних КС у дорослих і дітей (5–12 років) на третій сходинці є інгальційні β_2 -агоністи тривалої дії (сальметерол, формотеролу фумарат), які спричиняють довготривалий (протягом більше 12 годин) бронхолітичний ефект та деяку протизапальну

дію. Призначаються додатково (замість підвищення дози інгаляційних КС), коли попередньо проведена терапія стандартними дозами інгаляційних КС недостатня для досягнення контролю над захворюванням [34]. В сучасній практиці використовують селективні β_2 -агоністи, які добре переносяться хворими, а кардіотоксичний вплив (на відміну від неселективних β_2 -агоністів) є незначним [7].

З метою покращення доставки діючої речовини безпосередньо в легені використовують засоби для перетворення рідини на аерозоль – спейсери та небулайзери [14]. Застосування фіксованих комбінацій (наприклад, флютиказону пропіонат + сальметерол) робить можливим досягнення високого рівня контролю захворювання у більшості хворих з середньотяжкою та тяжкою БА [21]. Фіксована комбінація будесонід + формотеролу фумарат завдяки швидкому початку дії (початок дії формотеролу – через 1–3 хвилини після інгаляції) може застосовуватись також «за потребою» [34].

На четвертій сходинці хворим із частково контрольованою і неконтрольованою БА призначають інтенсифіковану терапію інгаляційними КС (зі збільшенням дози до 2000 мкг/добу) та β_2 -агоністами тривалої дії [34, 43, 101]. Якщо контроль залишається недостатнім, рекомендовано розглянути додаткове призначення інших контролюючих засобів: антагоністів рецепторів лейкотрієнів, теофілінів, пероральних форм β_2 -агоністів тривалої дії [43].

Дія антагоністів рецепторів лейкотрієнів (зафірлукаст, монтелукаст натрію, пранлукаст) обумовлена селективним блокуванням рецепторів цистеїнілових лейкотрієнів (ЦЛТ) підтипу 1. Протидіючи ефектам ЦЛТ в дихальних шляхах, антагоністи рецепторів лейкотрієнів здійснюють протизапальну та бронходилатуючу дії, які підсилюються при сумісному застосуванні з іншими протиастматичними препаратами (інгаляційними КС, β_2 -агоністами) [14].

Ксантини (кофеїн, теобромін, теофілін, еуфілін, амінофілін) мають відносно низький бронхолітичний ефект і деяку протизапальну дію при призначенні низьких доз у довготривалій терапії БА [34]. При застосуванні у

високих дозах можливі побічні ефекти, зокрема – розвиток тахікардії з підвищенням потреби міокарда в кисні [14], нудота, тремор, збудження та тривога [107]. У ряді рекомендацій позиція експертів відносно амінофіліну є достатньо суворою, наприклад: «Рутинному застосуванню амінофіліну при загостреннях БА немає місця» [69] та «Робоча група не рекомендує застосовувати амінофілін при загостренні БА» [80].

Антихолінергічний бронхолітик тривалої дії тіотропію бромід на сьогодні внесений до міжнародних рекомендацій щодо лікування астми (GINA, 2015) як допоміжна терапія у дорослих пацієнтів (четверта і п'ята сходинки терапії) з анамнезом загострень [54].

Комплексна терапія БА з призначенням системних КС може бути рекомендована у тому випадку, якщо після призначення лікування з четвертого кроку астма залишається тяжкою і неконтрольованою [43]. Використання системних КС обмежене ризиком розвитку значних побічних ефектів такої терапії [43, 88].

Додавання анти-IgE-препаратів до інших контролюючих засобів покращує контроль астми у тих випадках, коли контроль не досягається призначенням інших контролюючих препаратів, у тому числі – високих доз інгаляційних або пероральних КС. При тяжкій БА, що не контролюється терапією відповідно четвертої сходинки, і за наявності атопії препаратом першого вибору є омалізумаб [54].

Мукоактивні засоби, особливо муколітики, можуть бути корисними у терапії загострень бронхіальної астми [67, 117]. Однак у деяких настановах використання цих препаратів, а разом із ними – седативних засобів та фізіотерапії при загостреннях БА не рекомендується [80].

В останній час у комплексному лікуванні БА стали застосовувати і деякі інші групи препаратів: інгібітори активуючого протеїну (МК-886), антагоністи лейкотрієну B₄ (u-75302), антагоністи рецепторів сульфидопептидних лейкотрієнів тощо. Але перелічені препарати ще недостатньо вивчені і в Україні не застосовуються [14].

1.4.2. Сучасні методи лікування загострень бронхіальної астми

Загострення БА – епізоди прогресуючого утрудненого, із скороченням дихання кашлю, свистячого дихання, скутості грудної клітки або комбінація цих симптомів. Загострення характеризуються зменшенням потоку повітря на видиху (кількісно визначаються при вимірюванні FEV₁ та ПОШвид.) [43].

Пацієнти із загостренням БА середнього ступеня при недостатній ефективності лікування потребують госпіталізації з повторною оцінкою тяжкості стану через 1–2 години.

Основні принципи терапії:

- 1) призначити підтримуючу кисневу терапію;
- 2) збільшити дозу або/та частоту застосування бронхолітиків;
- 3) комбінувати β_2 -агоністи та холінолітики;
- 4) призначити КС перорально або внутрішньовенно;
- 5) пацієнтам, які тривало застосовують кортикостероїди, призначити препарати для профілактики остеопорозу [43].

Основними принципами терапії пацієнтів із тяжкими загостреннями БА є масивна терапія бронходилататорами; негайне введення КС; корекція вторинних порушень газообміну, кислотно-лужного балансу, гемодинаміки тощо [37].

Початкова терапія: киснетерапія, інгаляційні β_2 -агоністи швидкої дії постійно протягом 1 години (рекомендується через небулайзер); системні КС [90]. Через 1 годину проводять повторну оцінку із корегуванням терапії: якщо загострення відповідає середньотяжкому ступеню: киснетерапія; інгаляційні β_2 -агоністи + холінолітики щогодини; пероральні КС; продовжувати лікування впродовж 1–3 год. до покращення стану [34].

У разі наявності в анамнезі факторів ризику біляфатальної БА, PEF < 60 % від належного або кращого для хворого, виражених проявах симптомів у стані спокою, ретракції грудної клітки, відсутності клінічного покращення після початкового лікування: киснетерапія; інгаляційні β_2 -агоністи + холінолітики; системні КС [34].

Повторна оцінка через 1–2 години: при хорошому ефекті протягом 1–2 годин після останньої лікарської маніпуляції – виписати додому. В домашніх умовах: продовжити лікування інгаляційними β_2 -агоністами; у більшості випадків рекомендуються оральні КС; рекомендуються комбіновані інгалятори; освіта пацієнта (правильність прийому препаратів, перегляд індивідуального плану лікування, активне медичне спостереження).

При неповній відповіді: киснетерапія; інгаляційні β_2 -агоністи $\pm$ холінолітики; системні КС; рекомендуються ксантини внутрішньовенно (в/венно); моніторинг PEF, сатурації киснем артеріальної крові (SaO_2), частоти пульсу [34, 88].

У відділення інтенсивної терапії направляються пацієнти, які потребують штучної вентиляції легень, та пацієнти з тяжким загостренням або небезпечною для життя астмою, які не відповідають на терапію, про що свідчать:

- 1) погіршення ПОШвид.;
- 2) стійка гіпоксія або її погіршення;
- 3) гіперкапнія;
- 4) аналіз артеріальних газів у крові, які показують зниження рН або підвищення концентрації H^+ ;
- 5) виснаження, слабе дихання;
- 6) сонливість, сплутаність свідомості, зміни стану свідомості;
- 7) зупинка дихання [43].

Ознаками, що загрожують життю, вважаються: ціаноз, ослаблення дихання та прогресуюче зникнення дихальних шумів («німа легень», яка обумовлена тотальною бронхіальною обструкцією) [37], загальна слабкість, гіпотонія, збудження, судоми та втрата свідомості (синдром гіпоксично-гіперкапнічної коми) [57]. У ВІТ програма лікування повинна включати: киснетерапію; інгаляційні β_2 -агоністи + холінолітики; КС в/венно; β_2 -агоністи п/шкірно, в/м'язово, в/венно; ксантини в/венно [34]. Якщо інтенсивна терапія

протягом 1,5–2 год не ліквідувала картину «німої легені», необхідно переводити хворого на штучну вентиляцію легень (ШВЛ) [37].

Таким чином, при лікуванні загострень БА та профілактиці виникнення тяжких загострень БА, що потенційно загрожують життю хворого, актуальності набуває адекватна терапія БА з використанням ефективних способів доставки лікарських речовин у дихальні шляхи.

1.4.3. Методи небулайзерної терапії в лікуванні загострень БА

Успіх терапії загострень БА залежить не тільки від правильного вибору препарату, а й від його адекватної доставки в дихальні шляхи. В цьому вирішальну роль відіграє інгаляційна терапія [49, 100]. Її переваги обумовлені швидкістю розвитку максимального ефекту, місцевим характером дії лікарських засобів у легенях та відсутністю небажаної системної дії при використанні в терапевтичних дозах [1, 15, 30]. Серед інгаляційних способів введення лікарських засобів у даний час найбільш оптимальним є спосіб введення з використанням небулайзера [74].

Небулайзери мають тривалу історію використання – вони застосовуються вже близько 150 років. Термін «небулайзер» вперше з'явився у 1872 р. в Оксфордському словнику. Це слово походить від латинського «nebula» (туман, хмарина), вперше воно було вжито для позначення «інструмента, що перетворює рідку речовину в аерозоль для медичних цілей». У 1876 р. Seegers створив небулайзер, заснований на випаровуванні ліків при нагріванні розчину, який використовувався для лікування хворих на туберкульоз. У 1946 році був створений електричний небулайзер, а в 1960 – ультразвуковий. Широке впровадження небулайзерів у практику відбулося у 80-х роках ХХ століття [41].

Аерозоль являє собою суспензію часток рідких лікарських речовин, які розпорошуються за допомогою різних інгаляторів. У процесі розпилення потік часток з певною швидкістю направляється в дихальні шляхи пацієнта. Чим дрібніші частинки аерозолю, тим довше вони залишаються в потоці

вдихуваного повітря і тем глибше проникають у дихальні шляхи. Повільний глибокий вдих збільшує масу аерозолі, що осідає в дистальних відділах легень, а затримка дихання в кінці вдиху збільшує масу аерозолі, що осів на стінках дрібних бронхів і бронхіол [41].

Легені людини складаються з 700 млн альвеол, стінки яких пронизані кровоносними судинами – артеріолами і капілярами. Підраховано, що якщо розгорнути стінки альвеол, то вони покриють поверхню в 90 м^2 . У зв'язку з цим всмоктуваність лікарських речовин відбувається в них швидше і повніше, ніж через слизову оболонку шлунка, при внутрішньом'язовому або внутрішньовенному введенні, оскільки при таких способах введення ліків вони частково руйнуються ферментами печінки, не подолавши її захисний бар'єр [41]. Тому доставку ліків у легені більш логічно і раціонально проводити інгаляційним методом, коли ліки у вигляді аерозолів потрапляють безпосередньо в орган-мішень, тобто в патологічний осередок в легенях і легеневу тканину [100].

В залежності від виду енергії, що перетворює рідину в аерозоль, розрізняють два основних типи небулайзерів:

- струменеві (компресорні, пневматичні) – використовують струмінь газу (повітря або кисень) для генерування аерозолі;
- ультразвукові – засновані на утворенні аерозолів під впливом ультразвукових коливань, що генеруються п'єзоелементом.

На сьогоднішній день найбільшого поширення набули струменеві (компресорні) небулайзери (через можливість застосування більш широкого спектру лікарських засобів) [41].

Небулізаційна система являє собою прилад, що складається з небулайзерної камери – ємності для рідкого лікарського препарату (власне небулайзера), загубника або маски, тонких пластикових трубочок і джерела «робочого» газу – компресора.

Небулайзерні камери являють собою прилад для перетворення рідких лікарських речовин в дрібнодисперсні аерозолі під впливом стисненого

повітря або стисненого кисню. Небулайзери продукують полідисперсний аерозоль, в якому ліки містяться у вигляді частинок розміром від 1 до 5 мкм в діаметрі. Принцип роботи струминного небулайзера заснований на ефекті Бернуллі. Повітря з компресора проходить через спеціальний отвір невеликого розміру (отвір Вентурі), на виході з якого внаслідок збільшення швидкості потоку повітря утворюється негативний тиск. Під впливом останнього рідина з резервуара камери засмоктується через систему капілярів, де атомізується (ефект Бернуллі). При зустрічі рідини і повітряного потоку відбувається утворення аерозолі з частками розміром 15–500 мкм (первинний аерозоль). Ці частинки стикаються з заслінкою (пластинка, кулька і т.д.), утворюючи вторинний аерозоль – ультрадрібні частинки 0,5–10 мкм (близько 0,5 % від первинного аерозолі), які проходять в небулайзерну камеру й інгальнуються, тоді як більша частина від первинного аерозолі (99,5 %) осідає на стінках камери, повертаючись для ренебулізації [41].

Оптимальними технічними параметрами небулайзерів є:

- дихальна фракція – не менше 50 %;
- швидкість повітряного потоку – 6–10 л/хв;
- розмір часток – менше 5 мкм;
- час небулізації – 5–10 хв.

Запропоновані об'єктивні критерії, що вимагають використання небулайзера:

- зниження інспіраторної життєвої ємності легень менше 10,5 мл/кг (наприклад, < 735 мл у хворого масою 70 кг);
- інспіраторний потік менше 30 л/хв;
- нездатність затримати дихання більше 4 секунд;
- рухові розлади, порушення свідомості [66, 112].

Усі інші показання є відносними (тобто небулайзер можна замінити іншими інгаляційними системами).

Виділяють наступні відносні показання для небулайзерної терапії:

- недостатня ефективність базисної терапії і необхідність введення більш високих доз препаратів, які мають бронхолітичний ефект;
- планова терапія персистуючої БА середнього ступеня тяжкості і тяжкого перебігу, ХОЗЛ середнього та тяжкого ступенів тяжкості, коли контролю над захворюванням за допомогою базисної терапії в стандартних дозах досягти складно;
- неможливість координації вдиху і натискання на балончик дозованого аерозольного інгалятора (ДАІ);
- в якості першого вибору при лікуванні середнього ступеня тяжкості і тяжкого загострення БА, астматичного статусу;
- значення FEV_1 менше 35 % від належних величин у хворих з тяжкою хронічною бронхообструкцією;
- отримання хорошого клінічного ефекту і приросту FEV_1 на 12 % і PEF на 15 % через тиждень під час пробного курсу небулайзерної терапії в стаціонарних або амбулаторних умовах;
- виникнення ознак подразнення дихальних шляхів при використанні звичайних ДАІ або дозованих порошкових інгаляторів (ДПІ);
- необхідність у зволоженні дихальних шляхів одночасно з введенням лікарського засобу;
- бажання пацієнтів (багато хворих із загостреннями використовувати терапію і техніку, відмінну від тієї, яку вони використовують вдома);
- практична зручність (простий метод, який не вимагає контролю лікаря).

Бронхіальна астма та хронічне обструктивне захворювання легенів – найбільш часті показання до використання небулайзерів. Небулайзери знаходять широке застосування при тяжкому загостренні БА (симпатоміметики, антихолінергічні препарати, інгаляційні КС), в базисній терапії тяжкої БА (інгаляційні кортикостероїди), для доставки антибактеріальних засобів у випадках гострих захворювань нижніх дихальних шляхів, пневмоній, бронхоектатичної хвороби тощо [100].

Можливості небулайзерів різко розширили сферу застосування інгаляційної терапії. Небулайзери дозволяють вирішувати проблему координації вдиху пацієнта і вивільнення лікарського засобу [1]. До переваг такого способу доставки слід віднести також ефективне використання у пацієнтів похилого віку, дітей, ослаблених пацієнтів; швидке купірування симптомів і покращення стану; проникнення препарату в тяжковентильовані ділянки легенів; можливість використання більш високих доз за відсутності побічних ефектів, досягнення оптимальної дисперсності аерозолю, можливість застосування на всіх етапах надання медичної допомоги (вдома, в поліклініці, в кареті швидкої допомоги, в стаціонарі); підключення небулайзера в контур дихального апарату для допоміжної чи штучної вентиляції легенів; комфортність для пацієнта [29, 41, 42].

Таким чином, серед інгаляційних способів введення ліків на даний час найбільш ефективним є спосіб із використанням небулайзера, який дозволяє знизити дозу препарату, підвищити його ефективність, а також може застосовуватись в ситуаціях, коли тяжкість пацієнта, його вік або низький комплаєнс не дозволяють ефективно використовувати інші види інгаляторів [2].

1.4.4. Актуальність застосування антисептиків в терапії інфекційного загострення БА

Враховуючи інфекційну природу загострення БА, ліквідація інфекційного чинника є одним із пріоритетних завдань терапії. Активація бронхопульмональної інфекції часто призводить до погіршення перебігу БА і її трансформації в астматичний стан. У таких випадках при БА доцільно встановити активність супутніх захворювань (ХОЗЛ, ГРВІ, синусити тощо) і проводити цілеспрямовану антибактеріальну терапію для максимальної ерадикації бактеріального збудника [14]. Отже, антибактеріальна, протівірусна, антимікотична терапія можуть розглядатися як етіотропне лікування БА при доведеній активності інфекційного збудника.

Призначають антибактеріальні препарати за умови наявності ознак загострення БА (гнійне мокротиння, лихоманка, вологі хрипи, рентгенівські ознаки, лейкоцитоз, прискорення ШОЕ тощо) [7]. Крім того, призначення антимікробних засобів хворим на БА показане у таких клінічних ситуаціях:

- при загостренні БА на фоні пневмонії, ХОЗЛ;
- при наявності активних вогнищ інфекції в ЛОР-органах;
- хворим з гормонзалежною астмою, ускладненою грибковим ураженням дихальних шляхів [14].

У зв'язку із широким застосуванням антибіотиків, високою алергізацією до них населення, а також виникненням резистентних до антибіотиків штамів бактерій, зростає інтерес до антисептикотерапії інфекційного загострення БА.

Перелік сучасних антисептичних лікарських препаратів для місцевого застосування у порівнянні із переліком антибіотиків надзвичайно бідний та містить давно відомі препарати перекису водню, нітрофуранових сполук, біглюконату хлоргексидину, повідон-йоду. Одним із перспективних напрямків поповнення цього переліку є застосування четвертинних амонієвих сполук (ЧАС) [25, 26, 55, 60], які використовуються у складі сучасних дезінфікуючих і миючих засобів, а також як активний компонент препаратів для місцевої антисептикотерапії. ЧАС належать до групи поверхнево-активних речовин (ПАР), мають детергентні властивості, добре розчиняються у воді і здатні зменшувати поверхневий натяг клітинних мембран, що і обумовлює наявність у них потенційних бактерицидних і віруліцидних властивостей. Типовим представником цієї групи є декаметоксин, структурна формула якого представлена на рис.1.1.

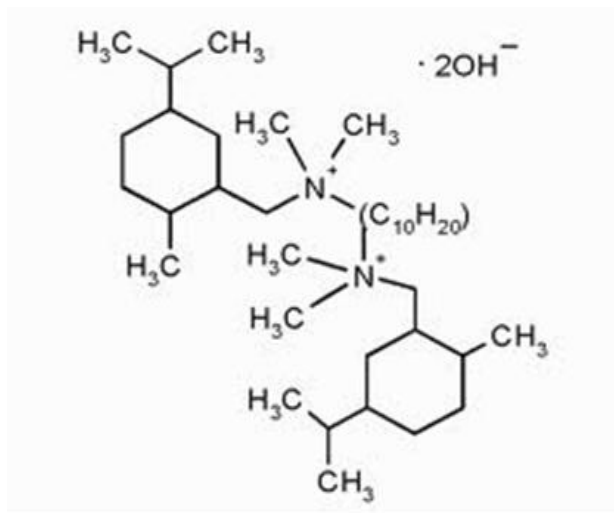


Рис. 1.1. Структурна формула декаметоксину

Декаметоксин – це біс-четвертинна амонієва сполука, яка складається із синтетичної декаметиленової частини молекули та ментолового ефіру (L-ментол) олії м'яти перцевої [55]. Найбільш поширеною лікарською формою декаметоксину є 0,02 % розчин препарату, промисловий випуск якого під торгівельною назвою Декасан налагоджено в Україні (ТОВ «Юрія-Фарм»). Поверхнево-активні катіонні детергенти, до яких належить декаметоксин, відомі широким спектром бактерицидної, віруліцидної, фунгіцидної дії, здатністю зменшувати адгезивні властивості бактерій, руйнувати мікробні токсини [39].

Експериментальні дані показали, що декаметоксин володіє вираженим бактерицидним ефектом стосовно грампозитивної, грамнегативної та анаеробної мікрофлори, у тому числі спор бактерій; віруліцидною дією на ліпофільні віруси; фунгіцидною дією на різні види грибів (кандида, збудників епідермофітії, трихофітії, мікроспорії, еритразми; аспергіли, пеніцили), антипротозойною дією (трихомонади, лямблії) [19]. Так, у дослідженнях було показано, що декаметоксин переважає деквалінію хлорид та хлорнітрофенол за протимікробною дією. Встановлено, що декаметоксин порушує дегідразну активність у стафілококів і кандид, яка відіграє важливу роль в енергетичному обміні [40]. В дослідженнях В. В. Макарова (2005) встановлено, що застосування декаметоксину дозволяє уникнути хронізації процесу, зменшити

тривалість стаціонарного лікування та летальність хворих навіть при таких тяжких інфекційних процесах, як абсцеси легень [31].

В клінічній практиці відмічено протизапальний ефект декаметоксину, механізм якого пояснюється пригніченням продукції серотоніну та зменшенням ексудації. В. П. Ковальчук зі співавт. виявили, що декаметоксин поряд з протимікробним ефектом позитивно впливає на природну і специфічну імунореактивність, викликає статистично достовірне наростання титру комплементу [26].

Позитивною властивістю декаметоксину є його здатність підвищувати чутливість мікроорганізмів до антибіотиків. У присутності суббактеріостатичних доз декаметоксину посилюється дія канаміцину, еритроміцину, гентаміцину, пеніциліну, тетрацикліну [40]. Утворення стійких до декаметоксину форм при тривалому застосуванні відбувається повільно і не перевищує ефективних концентрацій препарату у процесі лікування [26].

Декаметоксин ефективно застосовувався в якості місцевої терапії при абсцесах, карбункулах, флегмонах м'яких тканин, в комплексній терапії хворих з інфекційним загостренням хронічного обструктивного захворювання легенів, при гнійно-деструктивних процесах легенів [4, 13, 25, 35, 38, 59]. Є дані про ефективне інгаляційне застосування декаметоксину при лікуванні пацієнтів з пневмонією [31]. Все вищезазначене свідчить про те, що застосування декаметоксину може бути доцільним в терапії інфекційних загострень БА. Але ефективність і безпечність небулайзерної антимікробної терапії декасаном у хворих на БА вивчені фрагментарно.

Таким чином, огляд літератури показує, що останніми роками в більшості країн світу спостерігається постійне зростання захворюваності на бронхіальну астму, а питання удосконалення лікування інфекційного загострення БА залишається актуальним. Результати лікування загострень бронхіальної астми значною мірою залежать від проведення адекватної антибактеріальної терапії. Проте єдиного погляду щодо засобів

антибактеріального лікування та методів їх доставки в організм хворого немає.

Тому наукові розробки щодо створення нового методу лікування хворих з інфекційним загостренням бронхіальної астми шляхом включення в комплексну терапію антисептика декаметоксину у вигляді небулайзерних інгаляцій на підставі вивчення впливу даного лікування на динаміку клінічних симптомів інфекційного загострення БА, інтоксикаційного синдрому, показників функції зовнішнього дихання, дослідження чутливості основних збудників (вірусних та бактеріальних) інфекційних загострень бронхіальної астми до декаметоксину є актуальними, що складає предмет та визначає зміст даної роботи.

Матеріал, що представлений у розділі 1, висвітлений у статті:

Дзюблик, А. Я. Роль инфекционных агентов в развитии и обострении бронхиальной астмы [Текст] / А. Я. Дзюблик, Н. И. Гуменюк, Г. Б. Капитан, С. И. Панчук, В. А. Ячник // Астма та алергія. – 2012. – № 2. – С. 36–41.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА, МЕТОДИ ОБСТЕЖЕННЯ І ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ

2.1. Клінічна характеристика хворих

Дослідження було узгоджено із локальним Комітетом з медичної етики, учасники були ознайомлені з протоколом дослідження та підписали форму інформованої згоди на участь у дослідженні [32].

Для вирішення завдань дослідження було відібрано 64 хворих з інфекційним загостренням БА, які перебували на лікуванні у відділенні технологій лікування неспецифічних захворювань легень Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» впродовж 2012–2014 років. Із них чоловіків – 26 (40,6 %), жінок – 38 (59,4 %) у віці від 22 до 65 років, середній вік – $(47,8 \pm 13,5)$ років. Діагноз інфекційного загострення БА встановлювався відповідно до критеріїв Наказу МОЗ України «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі» № 868 від 08.10.2013 р. [43].

На момент включення пацієнтів у дослідження терапію загострення БА проводили в належному об'ємі (відповідно до клінічних симптомів загострення БА: ПОШвид., FEV₁, ЧСС, ЧД, SaO₂) 62,5 % хворих. Медикаментозну терапію за потребою (сальбутамол) застосовували 4,3 % хворих.

Хворим, які не отримували належного лікування з приводу загострення БА, проводилась корекція терапії. Відповідно до тяжкості загострення призначали протизапальні препарати (інгалаційні та/або системні кортикостероїди) в поєднанні з бронхолітиками (β_2 -агоністи та холінолітики короткої або пролонгованої дії). Об'єм терапевтичних заходів та шляхи

введення препаратів (інгаляційний, пероральний або парентеральний) визначали в залежності від ступеня тяжкості загострення та відповіді на початковий етап терапії згідно рекомендацій наказу МОЗ України від 08. 10. 2013 р. № 868 [43]. За наявності показань одночасно призначали також муколітики та антигістамінні препарати.

Слід відмітити, що всі хворі на БА отримували базисну терапію відповідно до ступеня тяжкості захворювання згідно діючих стандартів лікування, яка проводилася протягом не менше 4 тижнів до виникнення інфекційного загострення БА і включення хворих у дослідження.

При постановці діагнозу інфекційного загострення БА враховували: анамнез захворювання, клінічні симптоми загострення БА, дані АКТ та інтоксикаційного синдрому, показники функції зовнішнього дихання (FEV₁ та ПОШвид.), зворотність бронхообструкції в пробі з бронхолітиком.

Критеріями включення в дослідження були:

- підписання форми інформаційної згоди пацієнта на участь у наукових клінічних дослідженнях;
- чоловіки і жінки у віці 18 років і старше;
- верифікований діагноз інфекційного загострення БА (за даними анамнезу, клінічними і функціональними показниками);
- проведення базисної терапії БА відповідно до ступеня тяжкості захворювання згідно діючих стандартів лікування протягом 4 тижнів до виникнення загострення;
- спроможність пацієнта виконувати запропоновані процедури лікування та обстеження.

Критеріями виключення з дослідження були:

- наявність іншої, ніж БА, патології органів дихання (ХОЗЛ, туберкульоз, легеневий фіброз, онкологічні захворювання, бронхоектази, облітеруючий бронхіоліт); наявність при рентген-обстеженні інших захворювань легень;

- наявність тяжких супутніх захворювань в стадії декомпенсації (серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, сечовидільної системи, неврологічних, психічних захворювань, алкоголізму, наркоманії);
- в разі прийому будь-яких препаратів із психотропною активністю, за наявності в анамнезі психоневрологічної патології;
- вагітність, годування грудьми.

Усі 64 хворих з інфекційним загостренням БА були включені у відкрите рандомізоване дослідження і розподілені на дві групи.

Основна (І група) – 41 пацієнт (17 чоловіків і 24 жінок, середній вік – $(48,2 \pm 11,7)$ років, FEV_1 – $(66,8 \pm 2,4)$ %, приріст в пробі з бронхолітиком – $(15,7 \pm 2,0)$ %, яким в комплексному лікуванні призначали 0,02 % розчин декаметоксину – по 4 мл інгаляційно (через небулайзер) двічі на добу протягом 10 днів.

Контрольна (ІІ група) – 23 пацієнта (9 чоловіків і 14 жінок, середній вік – $(47,4 \pm 13,9)$ років, FEV_1 – $(64,9 \pm 2,7)$ %, приріст у пробі з бронхолітиком – $(16,4 \pm 2,8)$ %, які отримували лише традиційну терапію відповідно тяжкості загострення БА.

Хворі обох груп не відрізнялись між собою за антропометричними показниками, що дозволило розглядати групи як статистично однорідні. В цілому, пацієнтами цього дослідження виявилися люди середнього віку і зросту з дещо підвищеною масою тіла (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Основні антропометричні характеристики хворих, включених в дослідження

Показник	Групи дослідження		Всього (n = 64)
	основна (n = 41)	контрольна (n = 23)	
1	2	3	4
Чоловіки/жінки, n	17/24	9/14	26/38
Вік, роки ($M \pm m$)	$48,2 \pm 11,7$	$47,4 \pm 13,9$	$47,8 \pm 13,5$
Вага, кг ($M \pm m$)	$84,1 \pm 19,1$	$82,6 \pm 14,9$	$83,2 \pm 18,2$
Зріст, см ($M \pm m$)	$168,3 \pm 7,2$	$165,7 \pm 5,3$	$167,8 \pm 6,4$

Продовження табл. 2.1

1	2	3	4
Вага, кг ($M \pm m$)	$84,1 \pm 19,1$	$82,6 \pm 14,9$	$83,2 \pm 18,2$
Зріст, см ($M \pm m$)	$168,3 \pm 7,2$	$165,7 \pm 5,3$	$167,8 \pm 6,4$
Площа тіла, m^2 ($M \pm m$)	$1,84 \pm 0,26$	$1,84 \pm 0,26$	$1,84 \pm 0,26$
Індекс маси тіла, kg/m^2 ($M \pm m$)	$29,7 \pm 2,4$	$30,3 \pm 2,9$	$29,8 \pm 2,7$

Примітка. Розбіжність показників між групами недостовірна ($p > 0,05$ для всіх випадків порівняння).

За ступенем тяжкості перебігу БА переважали пацієнти із персистуючою БА середньої тяжкості – $(45,3 \pm 6,2) \%$ усіх пацієнтів (табл.2.2).

Таблиця 2.2

Характеристики тяжкості перебігу БА у хворих, включених у дослідження, ($M \pm m$)

Показник	Групи дослідження		Всього ($n = 64$)
	основна ($n = 41$)	контрольна ($n = 23$)	
Ступінь тяжкості БА, %:			
– легкий	$26,8 \pm 6,9$	$30,4 \pm 9,6$	$28,1 \pm 5,6$
– середньої тяжкості	$46,3 \pm 7,8$	$43,5 \pm 10,3$	$45,3 \pm 6,2$
– тяжкий	$26,8 \pm 6,9$	$26,1 \pm 9,2$	$26,6 \pm 5,5$
Кількість загострень за останні 12 міс, n	$2,4 \pm 0,9$	$2,3 \pm 0,7$	$2,4 \pm 0,6$
Середня тривалість загострення, дні	$12,8 \pm 2,8$	$12,1 \pm 4,7$	$12,7 \pm 3,6$
Застосування КС системно, %	$58,5 \pm 7,7$	$60,9 \pm 10,2$	$59,4 \pm 6,1$
Застосування КС інгаляційно, %	$78,0 \pm 6,5$	$73,9 \pm 9,2$	$76,6 \pm 5,3$

Примітка. Розбіжність показників між групами недостовірна ($p > 0,05$ для всіх випадків порівняння).

За даними АСТ (тест контролю астми) у більшості пацієнтів основної та контрольної груп визначався неконтрольований перебіг захворювання – $(13,36 \pm 0,39)$ та $(13,71 \pm 0,54)$ бали відповідно.

За даними клінічного і інструментального обстеження в основній і контрольній групах переважали хворі із загостренням БА середнього ступеню тяжкості (загалом – 81,2 % серед усіх пацієнтів). Розподіл хворих за ступенем тяжкості загострення БА представлено на рис. 2.1 та 2.2.

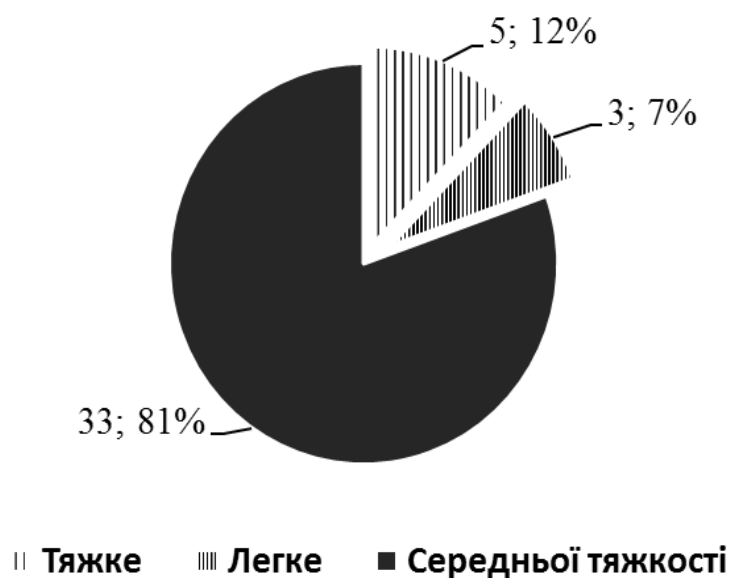


Рис. 2.1 Розподіл хворих основної групи (n = 41) за ступенем тяжкості загострення БА

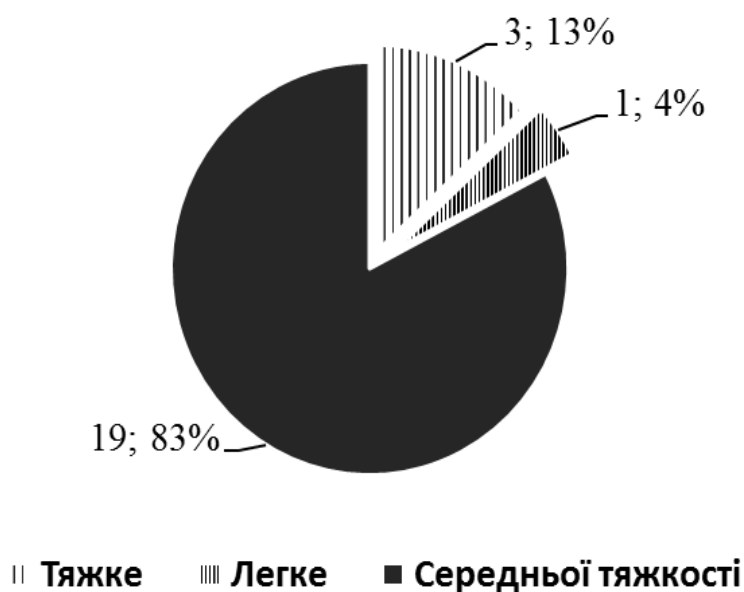


Рис.2.2 Розподіл хворих контрольної групи (n = 23) за ступенем тяжкості загострення БА

При аналізі соматичного статусу пацієнтів коморбідну патологію було виявлено у 37 хворих ($57,8 \pm 6,2$). Серед супутніх захворювань найбільш часто

виявляли ожиріння – $(28,1 \pm 5,6)$ % хворих та гіпертонічну хворобу – $(23,4 \pm 5,3)$ % хворих (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Частота виявлення коморбідної патології у хворих, включених в дослідження, % ($M \pm m$)

Показник	Групи дослідження		Всього (n = 64)
	основна (n = 41)	контрольна (n = 23)	
Гіпертонічна хвороба	$24,4 \pm 6,7$	$21,7 \pm 8,6$	$23,4 \pm 5,3$
Ожиріння	$31,7 \pm 7,3$	$21,7 \pm 8,6$	$28,1 \pm 5,6$
Астеновегетативний синдром	$14,6 \pm 5,5$	$13,0 \pm 7,0$	$14,1 \pm 4,3$
Цукровий діабет 2 типу	$12,2 \pm 5,1$	$13,0 \pm 7,0$	$12,5 \pm 4,1$
Хронічний гастрит, хронічний панкреатит	$4,9 \pm 3,4$	$4,3 \pm 4,3$	$4,7 \pm 2,6$
Алергічний риніт	$9,8 \pm 4,6$	$8,7 \pm 5,9$	$9,4 \pm 3,6$
Хронічні риніт, назофарингіт і фарингіт	$7,3 \pm 4,1$	$8,7 \pm 5,9$	$7,8 \pm 3,4$

Примітка. Розбіжність показників між групами недостовірна ($p > 0,05$ для усіх випадків порівняння).

Таким чином, пацієнти I і II груп за основними ознаками (тяжкістю інфекційного загострення БА, віком, антропометричними показниками, наявністю супутньої патології) не відрізнялись між собою ($p > 0,05$), тобто групи співставні.

2.2. Методи досліджень

Обстеження хворих включало в себе загальноклінічні, лабораторні, інструментальні, вірусологічні та бактеріологічні методи досліджень.

2.2.1. Загальноклінічні методи досліджень

За допомогою загальноклінічних методів детально вивчалися:

- 1) анамнез захворювання;
- 2) скарги хворого та дані фізикального обстеження;
- 3) показники тесту контролю астми.

Загальноклінічне дослідження розпочинали з ретельного збору анамнезу. Враховували гострий початок захворювання, контакт з хворими на

ГРВІ, тяжкість інтоксикаційного синдрому (загальну слабкість, підвищення температури тіла до 38 ° С і вище, наявність тахікардії, рясне потовиділення, суглобові та м'язові болі, головний біль, світлобоязнь), тяжкість симптомів загострення БА.

Звертали увагу на давність встановлення діагнозу БА, фактори ризику розвитку БА, особливості перебігу БА, методи контролю ФЗД, попереднє лікування, кількість загострень за останні 12 міс, середню тривалість загострення, середню тривалість ремісії, наявність ускладнень. Виявляли супутні захворювання.

Скарги хворого та фізикальне обстеження. Проводили опитування хворого. Скарги та дані тяжкості інтоксикаційного синдрому на момент огляду вносили до тематичної карти пацієнта.

Вивчали загальний стан хворого, обмеження його активності; свідомість та рівень порушення свідомості; мовлення; характер і ступінь вираженості задишки та кашлю; кількість та характер мокротиння; участь у диханні допоміжної мускулатури; дані аускультатії (наявність та характер хрипів). Оцінювали кількість денних та нічних симптомів та/або пробудження з приводу БА, застосування бронхолітиків за потребою.

Вимірювали антропометричні параметри (вагу, зріст), визначали індекс маси тіла (ІМТ):

$$\text{ІМТ} = \text{маса (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2).$$

Вивчали динаміку інтоксикаційного синдрому: температура тіла, ЧСС, ЧД, слабкість; інтенсивність потовиділення, світлобоязні, суглобового та м'язового болю, головного болю, а також гіперемії м'якого піднебіння, задньої стінки зіву та кон'юнктив.

Згідно «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Бронхіальна астма», затвердженого Наказом МОЗ України 08 жовтня 2013 року № 868 [52], з метою об'єктивізації даних анамнезу та виявлення оцінки самим пацієнтом ступеню контролю

перебігу БА, проводилось опитування хворих за схемою тесту контролю астми (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Тест контролю астми (Asthma Control Test – АСТ)

Як часто впродовж останніх 4 тижнів астма заважала Вам виконувати звичайний об'єм роботи (на роботі, на навчанні або вдома)?	1 = увесь час 2 = дуже часто 3 = іноді 4 = зрідка 5 = ніколи
Як часто впродовж останніх 4 тижнів Ви відмічали у себе утруднене дихання?	1 = частіше ніж 1 раз на день 2 = 1 раз на день 3 = від 3 до 6 разів на тиждень 4 = 1–2 рази на тиждень 5 = жодного разу
Як часто впродовж останніх 4 тижнів Ви прокидались вночі або раніше, ніж звичайно, через симптоми астми (свистячого дихання, кашлю, утрудненого дихання, відчуття стиснення в грудях або болі в грудях)?	1 = ≥ 4 ночі за тиждень 2 = 2–3 ночі за тиждень 3 = раз на тиждень 4 = 1–2 рази 5 = жодного разу
Як часто впродовж останніх 4-х тижнів Ви використовували інгалятор «швидкої допомоги» або небулайзер (такі як сальбутамол)?	1 = ≥ 3 рази на день 2 = 1–2 рази на день 3 = 2–3 рази на тиждень 4 = ≤ 1 разу на тиждень 5 = жодного разу
Як би Ви оцінили, наскільки Вам вдавалося контролювати астму впродовж останніх 4 тижнів?	1 = зовсім не вдавалось 2 = погано 3 = деякою мірою 4 = добре 5 = повністю вдавалось контролювати

Після отримання відповідей визначалась загальна оцінка (сума балів).

Трактовка результатів:

- ≤ 15 балів – відсутність контролю БА;
- 16–18 балів – частковий контроль;
- ≥ 20 балів – добрий контроль.

2.2.2. Лабораторні методи дослідження

До початку спостереження та повторно, за наявності клінічно значимих порушень, усім хворим виконували загальноклінічний аналіз крові і сечі, біохімічне дослідження крові (визначали рівень білірубіну та креатиніну, активність трансаміназ). Дослідження проводилися в клініко-біохімічній лабораторії Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», яке має свідоцтво про атестацію № ПТ-440/09, видане ДП «Укрметртестстандарт».

Для проведення гематологічних досліджень використовували гематологічний аналізатор BC 3000 PLUS, зав. № AC5Ф3794. Для проведення біохімічних досліджень використовували біохімічний аналізатор ВА-88, зав. № BH55BV0496.

2.2.3. Інструментальні методи обстеження

До включення у дослідження всім хворим в клініці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» проводили рентгенологічне дослідження органів грудної клітини (рентгенографію в прямій та боковій проекціях) для виключення інших захворювань легень, окрім інфекційного загострення БА.

Також проводився моніторинг показників, що відображують тяжкість стану хворого протягом лікування загострення БА (показників спірометрії, пікфлоуметрії, ЧСС, ЧД), які заносили до індивідуальної карти хворого.

Пікфлоуметрія проводилась в якості об'єктивного вимірювання пікової об'ємної швидкості видиху (ПОШ_{вид.}), тобто потоку повітря, який пацієнт видихає після максимально глибокого вдиху при форсованому видиху. Пікфлоуметрія проводилась за допомогою пікфлоуметра "Mini-Wright" фірми "Clement Clarke International Ltd", Англія.

Добова варіабельність ПОШ_{вид.} визначалась за допомогою формули:

$$\frac{\text{ПОШ}_{\text{вид.}} \text{максимальна} - \text{ПОШ}_{\text{вид.}} \text{мінімальна}}{\text{ПОШ}_{\text{вид.}} \text{мінімальна}} \times 100$$

Спірометрію проводили на спірометричній системі MS PFT (s/n 675122, Jaeger, Німеччина) натще у ранковій годині та після 30-хвилинного відпочинку хворого перед дослідженням. Усі показники обчислювались у абсолютних величинах та відсотках до належних значень, котрі розраховувались за Knudson (1983) [109, 118]. При дослідженні ФЗД виконувались такі умови: перед дослідженням пацієнт утримувався від прийому бронхолітиків – β_2 -агоністів короткої дії протягом 4 годин, пролонгованих β_2 -агоністів – 12 годин, холінолітиків короткої дії – 8 годин, пролонгованих холінолітиків та теофілінів – 24 години.

Вивчались наступні показники функції зовнішнього дихання (ФЗД, % від належних): життєва ємність легень (VC), форсована життєва ємність легень (FVC), об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду (FEV₁), максимальна об'ємна швидкість видиху при 25, 50, 75 % життєвої ємності легень (MEF25 %, MEF50 %, MEF75 %), пікова об'ємна швидкість видиху (PEF), середня об'ємна швидкість видиху на рівні 25–75 % життєвої ємності легень (MMEF25–75 %) [24, 27, 109, 118].

У 35 хворих з інфекційним загостренням бронхіальної астми проведено оцінку впливу інгаляцій декаметоксину на показники ФЗД. Вплив 0,02 % розчину декаметоксину на показники ФЗД порівнювали з таким індиферентного подразника – 0,9 % розчину NaCl та бронхолітика (сальбутамола).

Дизайн дослідження складався з 3 візитів. На кожному візиті хворим досліджували ФЗД до та через 15 хв після застосування інгаляції окремим препаратом, а по закінченню дослідження проводили порівняльну оцінку.

На візиті 1 (1-й день) проводили пробу з бронхолітиком (β_2 -агоністом короткої дії – сальбутамолом). Дослідження проводилось зранку, після 12–14-годинної перерви в прийманні бронхолітиків. Враховувалися і заносилися до

індивідуальної карти пацієнта значення показників ФЗД, які були отримані через 15 хвилин після 2 інгаляцій сальбутамолу.

На візиті 2 (наступного дня) усім пацієнтам проводили інгаляцію з 0,9 % розчином NaCl – 4 мл через небулайзер протягом 10–15 хвилин. На візиті 3 (на 3-й день) проводили інгаляцію з 0,02 % розчином декаметоксину – 4 мл через небулайзер протягом 10–15 хвилин.

При проведенні інгаляцій використовувались розчини, нагріті до температури тіла людини з метою усунення небажаного впливу на терморецептори трахеї і бронхів пацієнта.

2.2.4. Вірусологічні методи дослідження

Дослідження цитотоксичної та віруліцидної дії 0,02 % розчину декаметоксину проводилось на кафедрі вірусології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України у відповідності до вимог Фармакологічного центру МОЗ України згідно до методичних рекомендацій [8, 9].

При проведенні досліджень були застосовані метод визначення цитотоксичності препаратів за дією на моношар клітин, визначення інгібуючої активності декаметоксину за ступенем зниження інфекційного титру вірусів у культурі клітин, визначення віруліцидної дії препарату контактним методом, критерії оцінки протівірусної та віруліцидної дії препарату у системах *in vitro*.

Використані біологічні агенти:

Тест-віруси:

Вірус грипу людини А/Київ/2008/(H1N1) сезонний штам – складний РНК-геномний вірус, одержаний з центру грипу МОЗ України, з інфекційним титром $3,0 \lg$ ТЦД₅₀/0,1 мл, адаптований до умов культивування в культурі клітин MDCK.

Вірус грипу людини А)/Панама/2007/99(H3N2) референтний штам – складний РНК-геномний вірус, одержаний з центру грипу МОЗ України, з

інфекційним титром $4,5 \lg \text{TCID}_{50}/0,1$ мл, адаптований до умов культивування в культурі клітин MDCK.

Вірус везикулярного стоматиту (VBS) штам Індіана – складний РНК-геномний вірус з колекції штамів вірусів кафедри вірусології НМАПО імені П. Л. Шупика, з інфекційним титром $4,0 \lg \text{TCID}_{50}/0,1$ мл, адаптований до умов культивування в культурі клітин HEP-2.

Респіраторний аденовірус людини – простий РНК-геномний вірус, виділений з назофарингеального змиву людини з гострою респіраторною інфекцією, з колекції штамів вірусів кафедри вірусології НМАПО імені П. Л. Шупика, з інфекційним титром $4,0 \log \text{TCID}_{50}/0,1$ мл, адаптований до умов культивування в культурі клітин HEP-2.

Вірус поліомієліту 2 типу штам Себіна (P712(ch-2ab) простий РНК-геномний вірус з колекції штамів вірусів кафедри вірусології НМАПО імені П. Л. Шупика з інфекційним титром $5,0 \lg \text{TCID}_{50}/0,1$ мл, адаптований до умов культивування в культурі клітин HEP-2.

Перещеплювальні субстратзалежні клітинні лінії: аденокарциноми гортані людини (HEP-2) штам Cincinnati, чутлива і пермісивна стосовно VBS, респіраторного аденовірусу, вірусу поліомієліту та нирки самки собаки (MDCK) – були одержані із банку клітинних культур Інституту експериментальної патології, онкології і радіології (ІЕПОР) імені Р. Є. Кавецького НАМН України як криоконсервовані суспензії. Перед початком досліджень вони були адаптовані до умов культивування впродовж 4 пасажів.

Ростове живильне середовище для приготування клітинних моношарів обох клітинних культур готували на основі стандартного середовища RPMI-1640 з додаванням сироватки крові ембріонів корів (Sigma, США) до кінцевої концентрації 5 % і антибіотиків: пеніциліну 100 Од/мл і стрептоміцину 100 мкг/мл (Артеріум, Україна). Підтримуюче середовище (ПС) аналогічного складу без сироватки використовували для промивання клітинних моношарів та культивування вірусів.

Сироватка крові ембріонів корів СКЕК (Sigma, США).

Розчин Версена 0,02 % (НВО БіоТестМед, Україна), використовувався для зняття клітин з поверхні росту. Розчин трипсину 0,25 % (НВО БіоТестМед, Україна) використовували для протеолітичної активації вірусів грипу при їх культивуванні в культурі клітин MDCK.

Антибактеріальні препарати: пеніцилін у флаконах по 1000000 Од. і стрептоміцин у флаконах по 1,0 г (Артеріум, Україна).

Ростове середовище для культури клітин НЕР-2 готували при змішуванні живильних середовищ ДМЕМ і 199 у рівних співвідношеннях з додаванням сироватки ембріонів корів до 5 % та антибіотиків у кінцевих концентраціях 100 Од/мл пеніциліну і 100 мкг/мл стрептоміцину.

Підтримуюче середовище для культури клітин НЕР-2 готували при змішуванні живильних середовищ ДМЕМ і 199 у рівних співвідношеннях з додаванням антибіотиків у кінцевих концентраціях 100 Од/мл пеніциліну і 100 мкг/мл стрептоміцину, без сироватки.

Ростове середовище для культури клітин MDCK готували на основі середовища RPMI-1640 з додаванням сироватки ембріонів корів до 7,5 % та антибіотиків в кінцевих концентраціях 100 Од/мл пеніциліну і 100 мкг/мл стрептоміцину.

Підтримуюче середовище для культури клітин MDCK готували на основі середовища RPMI-1640 з додаванням антибіотиків в кінцевих концентраціях 100 Од/мл пеніциліну і 100 мкг/мл стрептоміцину, без сироватки.

Обладнання: ламінарний бокс II класу безпеки (Joan, Франція), термостат на 37 ° С., автомат-стерилізатор гарячого повітря, мікроскопи (світлові – МБС-9, Біолам – Р-11, мікроскоп інвертований), піпеткові дозатори рідин змінного об'єму.

Лабораторний посуд: скляні пляшки для крові і кровозамінників (Біомедскло, Україна), мікропланшети на 96 лунок та планшети на 24 лунки

для культур клітин з полістиролу (Sarstedt, Німеччина), полістиролові наконечники для автоматичних дозаторів рідин (Sarstedt, Німеччина).

Дослідження проводили *in vitro* мікрометодом в перещеплювальних культурах клітин в стерильних умовах.

Субстратзалежні культури клітин культивували стандартним методом, знімали з поверхні росту розчином Версена. Дослідження виконували мікрометодом у 96-лункових культуральних планшетах (Sarstedt, Німеччина). Суспензії клітин культур НЕР-2 та MDCK у посівних концентраціях $0,4 \times 10^6$ і $0,6 \times 10^6$ кл/мл відповідно у ростовому живильному середовищі вносили у лунки культурального 96-лункового планшета і культивували впродовж 48 годин при 37°C в атмосфері 5 % CO_2 до утворення суцільного моношару, якість якого контролювали під інвертованим мікроскопом. Ростове середовище із лунок планшета повністю видаляли, а клітинні моношари двічі промивали підтримуючим середовищем без сироватки, після чого підтримуюче середовище із усіх лунок видаляли.

При визначенні цитотоксичної дії декаметоксину в культурах клітин НЕР-2 і MDCK готували дворазові серійні розведення офіційного розчину декаметоксину від 2^{-1} до 2^{-10} у підтримуючому середовищі, в яких кількість діючої речовини відповідала передбачуваним концентраціям: 100; 50; 25; 12,5; 6,25; 3,125; 1,563; 0,780; 0,390; 0,195 мкг/мл. Одержані розчини у кожному розведенні наносили на чотири сформовані клітинні моношари. Оброблені клітини культивували впродовж 72 годин при 37°C в атмосфері 5 % CO_2 , щоденно контролюючи наявність неспецифічної дегенерації клітинних моношарів під інвертованим мікроскопом. Остаточний облік результатів проводили через 72 години після нанесення зразків. Розведення препарату, що проявляло цитотоксичний ефект в половині досліджених клітинних моношарів, визначали за методом Кербера [45], цитотоксичні концентрації – згідно рекомендацій О. П. Трохименко та співавторів [33].

Цитотоксичну концентрацію (CD50) декаметоксину визначали як таку концентрацію діючої речовини (мкг/мл), що викликає цитотоксичний ефект у

половині з оброблених ним клітинних моношарів через 72 години спостереження. Максимально переносиму концентрацію (МПК) декаметоксину визначали як найбільшу концентрацію діючої речовини препарату (мкг/мл), що не викликала цитотоксичної дії в жодному з оброблених ними клітинних моношарів впродовж 72 годин експозиції за даними прижиттєвого мікроскопічного дослідження.

Визначення віруліцидної дії декаметоксину щодо модельних умов, за яких використовували прості і складні віруси, патогенні для людини, проводили в перещеплювальних культурах клітин аденокарциноми гортані людини (HEP-2) та нирки собаки (MDCK). Віруліцидну дію визначали суспензійним методом [9]. У 3 пробірки вміщували по 1 мл культуральної рідини, що містила відповідні тест-віруси із попередньо визначеними інфекційними титрами. У кожену пробірку додавали по 1 мл 0,02 % розчину декаметоксину і витримували впродовж 5, 10 і 30 хвилин при 37 ° С. Тривалість експозиції визначалась вимогами інструкції до застосування 0,02 % розчину декаметоксину. Після цього до суміші додавали рівний об'єм стерильного нейтралізатора – 0,2 % розчину сульфонолу на 10 % розчині молока у підтримуючому середовищі RPMI-1640. Суміш витримували впродовж 5 хвилин при кімнатній температурі і центрифугували при 1,5 тис. об/хв для видалення осаду, що утворився. Готували десятиразові серійні розведення супернатантної рідини з кожного зразка від 10^{-1} до 10^{-6} . По 100 мкл зразків у кожному розведенні наносили на сформовані клітинні моношари відповідної культури, використовуючи по 4 моношари на кожне розведення. Оброблені культури клітин інкубували при 37 ° С впродовж 24–72 годин в атмосфері 5 % CO₂. Наявність або відсутність інфекційної активності тест-вірусів у досліджуваних клітинних моношарах визначали за цитопатичною дією, інфекційні титри вірусів розраховували за методом Кербера [45]. Проведення випробувань супроводжувалось контролюми: контроль клітин, контроль інфекційної дози вірусу, контроль повноти нейтралізації дезінфектанту. Повноту інактивації вірусів досліджували при

проведенні трьох сліпих послідовних пасажів вірусовмісної рідини після дії дезінфектанту у відповідних культурах клітин. Всі дослідження виконувались тричі.

Критерії оцінки: повна інактивація інфекційної активності тест-вірусу або зниження його інфекційної активності не менш ніж на $4,0 \lg \text{ТЦД}_{50}$ у порівнянні з контролем при досліджуваних режимах застосування та відсутність його цитопатичної дії в культурі клітин впродовж трьох послідовних пасажів.

2.2.5. Бактеріологічні методи дослідження

Антимікробну активність декаметоксину досліджували на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова з використанням його готового 0,02 % розчину (Декасан, Юрія-Фарм). У якості препарату порівняння використовували 0,02 % розчин фурациліну, який давно використовується у практиці лікування пульмонологічної патології [61].

Антимікробну активність антисептичних препаратів визначали за допомогою методу послідовних серійних розведень в рідкому поживному середовищі [10]. Відповідне поживне середовище розливали по 2 мл в пробірки, далі в першу пробірку додавали по 2 мл 0,02 % розчину декаметоксину і 0,02 % розчину фурациліну і готували їх послідовні дворазові серійні розведення у відповідних поживних середовищах від 2^{-1} до 2^{-8} , що відповідало їх передбачуваним концентраціям 100; 50; 25; 12,5; 6,25; 3,125; 1,563; 0,780 мкг/мл.

У всі пробірки вносили завись досліджуваної культури в концентрації 10^6 колонієутворюючих одиниць в кількості 0,1 мл. Пробірки розміщували в термостаті на 18–24 год. Бактеріостатичну (фунгістатичну) концентрацію визначали за найменшою концентрацією досліджуваної речовини, в присутності якої не спостерігали росту культури. Бактерицидну (фунгіцидну)

концентрацію досліджуваних речовин встановлювали за результатами висіву вмісту пробірок з розведеннями на щільні поживні середовища.

Швидкість загибелі мікробної популяції в процесі контакту з антисептичним розчином вивчали у кількісному суспензійному тесті. Для цього готували суспензію однієї з культур мікроорганізмів у ізотонічному розчині хлориду натрію і для визначення кількості КУО у зависі виконували висів на щільне поживне середовище. Одночасно завись вносили у досліджуваний розчин антисептика у співвідношенні 1:100. Через 3, 5, 15, 30 хв, 1, 2, 3, 4, 6, 12, 24 год з контамінованих чистими культурами мікроорганізмів антисептичних розчинів робили висіви на щільні поживні середовища. Після інкубації висівів у термостаті підраховували кількість мікроорганізмів, що зберегли життєздатність у антисептичному розчині.

Культивування більшості мікроорганізмів проводили в 1 % м'ясо-пептонному бульйоні. Представників родини *Streptococcaceae* культивували з використанням цукрового бульйону та кров'яного агару. Визначення чутливості гемофільних бактерій до антисептиків проводили у рідкому середовищі Файлдса. Для грибів використовували щільне та рідке середовище Сабуро.

Дослідження потенціюючої дії антисептичних розчинів на активність антибіотиків проводили у рідкому поживному середовищі, до якого додавали суббактеріостатичні концентрації розчинів декаметоксину та фурациліну, розведені ізотонічним розчином хлориду натрію.

Всі досліди супроводжувались відповідними контролюми: контролем середовища на стерильність; контролем росту культури в середовищі без препарату; контролем досліджуваних препаратів. Дослідження проводили із триразовими повторами з кожною із концентрацій.

2.2.6. Методика статистичного дослідження

Збереження даних та їх математичну обробку проводили за допомогою ліцензійних програмних продуктів, що входять у пакет Microsoft Office Professional 2007 (ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43437596).

Отримані результати оброблені та проаналізовані за допомогою методів варіаційної статистики. При виконанні розрахунків використовувались математичні та статистичні функції програми MS Excel та додатків до неї [17].

Вибір методів порівняння параметрів розподілу вибірок (рядів спостережень) залежав від того, відповідав їх розподіл нормальному закону чи ні. При порівнянні вибірок, які відповідали нормальному закону, застосовували критерій Стюдента (парний двосторонній – для зв'язаних рядів спостережень і непарний двосторонній – для незалежних) [18]. У випадку розподілу даних, що суперечить закону нормального розподілу, використовувалися непараметричні аналоги критерію Стюдента – Т-критерій Вілкоксона та W-критерій Вілкоксона для зв'язаних та незалежних вибірок, відповідно. Непараметричний критерій Вілкоксона також застосовувався при порівнянні декількох даних. Для порівняння часток (відсотків) використовували z-тест, у випадку даних, виражених у дихотомічній шкалі, – критерій хі-квадрат.

Нульова гіпотеза про відсутність достовірних відмінностей між порівнюваними вибірками відкидалась при величині $p \leq 0,05$.

2.3 Методики лікування

Для вивчення клінічної ефективності та обґрунтування доцільності включення 0,02 % розчину декаметоксину у вигляді інгаляцій в комплексну терапію інфекційного загострення БА проводилося відкрите рандомізоване дослідження.

Для лікування досліджуваних хворих було обрано два режими терапії. Перший режим терапії отримували хворі основної (І) групи. Він передбачав продовження прийому препаратів для лікування загострення БА з додатковим

призначенням 0,02 % розчину декаметоксину – по 4 мл інгаляційно (через небулайзер) двічі на добу протягом 10 діб.

Другого режиму терапії дотримувалися хворі контрольної (II) групи, які отримували лише терапію загострення БА відповідно до діючих стандартів лікування.

Дизайн дослідження хворих складався з 4 візитів. Пацієнти проходили комплексне обстеження на початку включення в дослідження, коли призначався відповідний до групи хворого режим терапії, – візит 1, на 3-тю добу лікування – візит 2, на 7–10-ту добу лікування – візит 3, на 18–20-ту добу від початку спостереження – візит 4.

На візитах 2 і 3 оцінювали комплаєнс лікування і переносимість терапії. На візитах 2, 3, 4 оцінювали наявність побічних ефектів та загострень. Безпеку терапії оцінювали за частотою виникнення небажаних явищ, їх тяжкістю та появою клінічно значимих змін показників лабораторних досліджень. Небажаним вважали будь-яке несприятливе явище (в тому числі клінічно значиме відхилення даних лабораторних досліджень), яке виникло у пацієнта під час проведення дослідження, незалежно від того, чи було воно пов'язане із прийомом препарату дослідження.

Після закінчення 10-добового курсу лікування хворих I і II груп за обраними режимами терапії проводилась оцінка ефективності лікування. Враховувались дані оцінки ефективності лікування лікарем і пацієнтом. Документи, які заповнювались на візитах, та методи досліджень, які проводились на кожному із візитів, представлені в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

Схема проведення обстеження хворих I і II груп

Документи та методи дослідження	Візити хворих на БА (n = 64)			
	візит 1	візит 2	візит 3	візит 4
1	2	3	4	5
Інформована згода	+			
Індивідуальна карта пацієнта	+	+	+	+

Продовження табл. 2.5

1	2	3	4	5
Показники життєдіяльності	+	+	+	+
Загальноклінічне обстеження	+	+	+	+
Показники інтоксикаційного синдрому	+	+	+	+
Спірометрія	+	+	+	
АКТ	+			
Загальний аналіз крові	+		+	
Рентгенографія органів грудної порожнини	+			
ЕКГ	+			
Оцінка комплаєнса		+	+	
Оцінка загострень		+	+	+
Оцінка побічних ефектів		+	+	+
Оцінка переносимості лікування		+	+	
Оцінка ефективності лікування			+	

Лікування вважалось ефективним, якщо оцінювалось позитивно як лікарем, так і пацієнтом, при цьому відбувалась позитивна динаміка як клінічних симптомів БА, інтоксикаційного синдрому, так і функціональних показників за обраними методами досліджень.

Лікування вважалось неефективним, якщо протягом лікування або після закінчення курсу призначеної терапії залишались симптоми інфекційного загострення БА або виникала необхідність призначення антибактеріальної терапії.

У разі виявлення ознак бактеріального ускладнення (підвищення температури тіла вище 37 ° С, виявлення гнійного мокротиння та запальних змін картини периферичної крові) пацієнтам призначали інфузії левофлоксацину (500 мг двічі на добу протягом 5–7 діб).

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАГОСТРЕНЬ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ДО ДЕКАМЕТОКСИНУ

Для вирішення поставлених завдань дослідження проводилось у три етапи.

На першому етапі проводився аналіз чутливості вірусних і бактеріальних збудників інфекційного загострення БА до декаметоксину *in vitro*.

На другому етапі визначався вплив інгаляції декаметоксину на показники функції зовнішнього дихання у пацієнтів з інфекційним загостренням БА.

На третьому етапі проводилось вивчення клінічної ефективності та обґрунтування доцільності включення 0,02 % розчину декаметоксину у вигляді інгаляцій в комплексну терапію інфекційного загострення бронхіальної астми.

У зв'язку з тим, що чутливість основних збудників інфекційних загострень бронхіальної астми до декаметоксину ніколи не вивчалась і нами вперше проводилось таке дослідження, визначення чутливості вірусних і бактеріальних збудників інфекційних загострень бронхіальної астми до декаметоксину проводилось на I етапі – до проведення клінічного дослідження.

3.1. Чутливість вірусних збудників загострень бронхіальної астми до декаметоксину

Визначення віруліцидної дії дезінфікуючих засобів здійснюється з обов'язковим використанням моделей простих і складних вірусів [9, 20, 58].

Прості віруси (поліовіруси, віруси Коксакі А, В, віруси гепатиту А, адено-, ротавіруси тощо) не мають суперкапсидної оболонки, тому вони надзвичайно стійкі до дії кислот та лугів, органічних розчинників, дезінфікуючих засобів, у тому числі і до більшості детергентів, четвертинних амонієвих солей, похідних гуанідину (наприклад, хлоргексидину). Складні віруси (грипу, парагрипу, кору, краснухи, висипки, герпесу тощо) мають багату на ліпіди суперкапсидну оболонку, тому вони швидко інактивуються під впливом різноманітних фізико-хімічних факторів, органічних розчинників, дезінфікуючих засобів. Зважаючи на велику кількість відомих збудників вірусних інфекцій, а також у зв'язку з методичними обмеженнями: неможливістю адаптації багатьох вірусів до умов культивування *in vitro* або їх великої небезпеки для дослідника, не доцільно проводити прямі випробування ефективності дезінфікуючих засобів при їх дії на віруси всіх родин. Тому для прийняття аргументованих рішень щодо наявності віруліцидної дії у дезінфікуючого засобу необхідно відбирати репрезентативні тест-віруси з характерними властивостями.

Тест-віруси повинні відповідати наступним вимогам: бути адаптованими до культивування в культурі клітин в умовах вірусологічної лабораторії; викликати характерну тканинну цитопатичну дію (ТЦД) у культурі клітин; мати високий інфекційний титр при культивуванні в чутливій культурі; бути відносно безпечними для персоналу лабораторії.

Тому, згідно методичних рекомендацій [9], як тест-віруси використовували: вірус грипу типу А – складний РНК-геномний вірус, представник родини ортоміксовірусів, відносно чутливий до дії зовнішніх чинників; поліовірус типу 1, вакцинний штам LSc2ab – РНК-геномний вірус, представник родини пікорнавірусів, високорезистентний вірус, інактивація якого гарантує аналогічний ефект щодо збудників вірусних гепатитів, ротавірусних гастроентеритів, вірусу Коксакі та інших вірусних патогенів [20, 58]; аденовірус типу 2 – простий ДНК-геномний вірус, представник родини аденовірусів, стійкий до дії зовнішніх чинників.

Результати дослідження віруліцидної дії декаметоксину на моделях простих і складних тест-вірусів представлені у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1.

Результати дослідження віруліцидної дії декаметоксину на моделях простих і складних тест-вірусів

Тест-вірус	Початковий інфекційний титр тест-вірусу Ig ТЦД ₅₀ /0,1 мл	Інфекційний титр вірусу після контакту з розчином декаметоксину впродовж:			Результат інактивації тест-вірусу
		5 хв	10 хв	30 хв	
Вірус грипу людини А/Київ/2008/ (H1N1)	3,0	< 0,5	< 0,5	< 0,5	Повна інактивація тест-вірусу
Вірус грипу людини А)/Панама/2007/99 (H3N2)	4,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	Повна інактивація тест-вірусу
Вірус везикулярного стоматиту штам Індіана	4,0	< 0,5	< 0,5	< 0,5	Повна інактивація тест-вірусу
Респіраторний аденовірус людини	4,0	4,0	4,0	4,0	Відсутність інактивації
Вірус поліомієліту 2 типу штам Себіна (P712(ch-2ab))	5,0	5,0	5,0	5,0	Відсутність інактивації

За результатами трьох послідовних випробувань встановлено, що розчин декаметоксину виявляє віруліцидну дію до вірусів грипу людини А(H1N1) та А(H3N2), повністю інактивуючи їх у вірусовмісних рідинах в інфекційних титрах 3,0 та 4,5 ТЦД₅₀/0,1 мл відповідно при тривалості експозиції впродовж 5 хвилин і більше. Позитивні результати були одержані при аналогічному дослідженні віруліцидної дії декаметоксину з використанням іншого складного вірусу – везикулярного стоматиту. Так, за

результатами трьох випробувань показано, що досліджуваний 0,02 % розчин декаметоксину виявляє віруліцидну дію стосовно ВВС, повністю інактивуючи його у вірусовмісній рідині з інфекційним титром $4,0 \lg \text{ТЦД}_{50}/0,1 \text{ мл}$ при тривалості експозиції впродовж 5 хвилин і більше.

Повнота інактивації вірусів грипу та вірусів везикулярного стоматиту (ВВС) була підтверджена результатами трьох послідовних сліпих пасажів, де в жодному з випадків інфекційна активність вірусів виявлена не була.

Нами встановлено, що стосовно складних тест-вірусів (зокрема грипу та ВВС) декаметоксин є ефективним дезінфікуючим засобом із вираженою віруліцидною дією. Механізм його віруліцидної дії як поверхнево активної речовини може реалізовуватись через руйнування ліпідного шару суперкапсидної оболонки вірусу, що походить із клітинної оболонки, модифікованої віруспецифічними білками. Руйнування суперкапсидної оболонки складних вірусів може відбуватись за рахунок зміни поверхневого натягу на межі розділу фаз суперкапсидна оболонка вірусу – культуральна рідина [26, 63]. При клінічному застосуванні декаметоксину патогенез вірусної інфекції переривається у вхідних воротах інфекції за рахунок втрати здатності інактивованого декаметоксином вірусу до прикріплення і проникнення в чутливу клітину [25].

Таким чином, за показником віруліцидної дії стосовно не тільки до вірусів грипу, а й інших складних респіраторних вірусів, які сьогодні розглядають як тригери інфекційного загострення бронхіальної астми, декаметоксин є ефективним дезінфікуючим засобом.

На моделях простих вірусів, патогенних для людини: респіраторного аденовірусу та вірусу поліомієліту – за результатами трьох випробувань показано, що декаметоксин не виявляє віруліцидної дії при дослідженні суспензійним методом за жодного режиму його застосування.

3.2. Чутливість бактеріальних збудників інфекційного загострення бронхіальної астми до декаметоксину

Нами проведено порівняльне дослідження чутливості основних збудників інфекційного загострення бронхіальної астми до декаметоксину і фурациліну. Одержані результати представлені у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Чутливість збудників інфекційного загострення БА до антисептиків

Вид бактерій	Кількість досліджених штамів	Мінімальна бактерицидна концентрація (мкг/мл)		Показник статистичної значимості різниці (p)
		декаметоксин	фурацилін	
<i>S. aureus</i>	12	3,56 ± 1,39	14,32 ± 3,94	< 0,05
<i>S. epidermidis</i>	17	5,84 ± 2,11	29,35 ± 7,32	< 0,05
<i>S. pyogenes</i>	14	2,87 ± 0,76	*	–
<i>S. pneumoniae</i>	7	1,56 ± 0,79	67,14 ± 21,07	< 0,05
<i>E. coli</i>	9	7,78 ± 2,49	14,56 ± 3,33	< 0,05
<i>K. pneumoniae</i>	7	48,44 ± 6,42	72,12 ± 7,14	< 0,05
<i>M. morgani</i>	5	47,24 ± 9,28	82,04 ± 16,27	> 0,05
<i>P. aeruginosa</i>	14	98,51 ± 23,72	*	–
<i>H. influenzae</i>	4	3,27 ± 1,64	52,21 ± 12,25	< 0,05
<i>C. albicans</i>	15	11,72 ± 2,12	*	–

Примітка. * – бактерицидної дії не чинить 0,02 % розчин фурациліну.

Аналіз наведених в табл. 3.2 даних свідчить про значно вищий рівень чутливості усіх досліджених збудників до декаметоксину, ніж до препарату порівняння. Так *S. pyogenes*, *P. aeruginosa* і *C. albicans* не виявили чутливості до дії фурациліну в концентрації 200 мкг/мл (максимально можлива розчинність сполуки у воді). Мінімальна бактерицидна концентрація (МБЦК) декаметоксину для *S. pyogenes* була не більшою 3,5 мкг/мл, для *C. albicans* і *P. aeruginosa* відповідно дорівнювала (11,72 ± 2,12) мкг/мл та (98,51 ± 23,72) мкг/мл. Слід підкреслити, що концентрація декаметоксину, необхідна для знищення найбільш стійких до нього *P. aeruginosa* ((98,51 ± 23,72) мкг/мл), є

істотно нижчою, ніж концентрація цього антисептика у готовій лікарській формі Декасан (200 мкг/мл).

S. aureus і *S. epidermidis* виявляли у 4 – 5 разів вищий рівень чутливості до декаметоксину, ніж до фурациліну. Стосовно *S. pneumoniae* бактерицидна активність декаметоксину виявилась у 43 рази вищою, ніж фурациліну (МБцК відповідно $(1,56 \pm 0,79)$ мкг/мл та $(67,14 \pm 21,07)$ мкг/мл).

Аналогічні переваги у протимікробній активності декаметоксин мав стосовно усього переліку досліджених грамнегативних бактерій. Так, для знищення *E. coli*, необхідна у 1,9 разів менша концентрація декаметоксину, ніж фурациліну. МБцК фурациліну для *K. pneumoniae*, у порівнянні з декаметоксином, більша у 1,5 рази. *H. influenzae* у 16 разів чутливіші до декаметоксину, ніж до фурациліну. За чутливістю представників роду *Morganella* декаметоксин також виявив переваги у порівнянні з фурациліном. Однак виявлена результатами наших досліджень різниця не була статистично достовірною.

Фунгіцидного впливу на *C. albicans* робочий 0,02 % розчин фурациліну не спричиняв. Тоді як декаметоксин викликав загибель кандид у концентрації $(11,72 \pm 2,12)$ мкг/мл, що відповідає розведенню готової лікарської форми декаметоксину водою у співвідношенні 1:17.

В умовах практичного застосування антисептиків з лікувальною метою ефективність визначається не лише дієвою концентрацією препаратів, а і тривалістю експозиції, необхідної для досягнення сануючого ефекту. Адже при нанесенні на слизові оболонки, частина препарату видаляється за рахунок діяльності в'їчастого епітелію. У кількісному суспензійному тесті нами визначено швидкість загибелі *S. epidermidis* і *K. pneumoniae*, як найбільш типових збудників інфекційного загострення БА, у розчинах фурациліну і декаметоксину. Отримані результати ілюструють рис. 3.1 та 3.2.

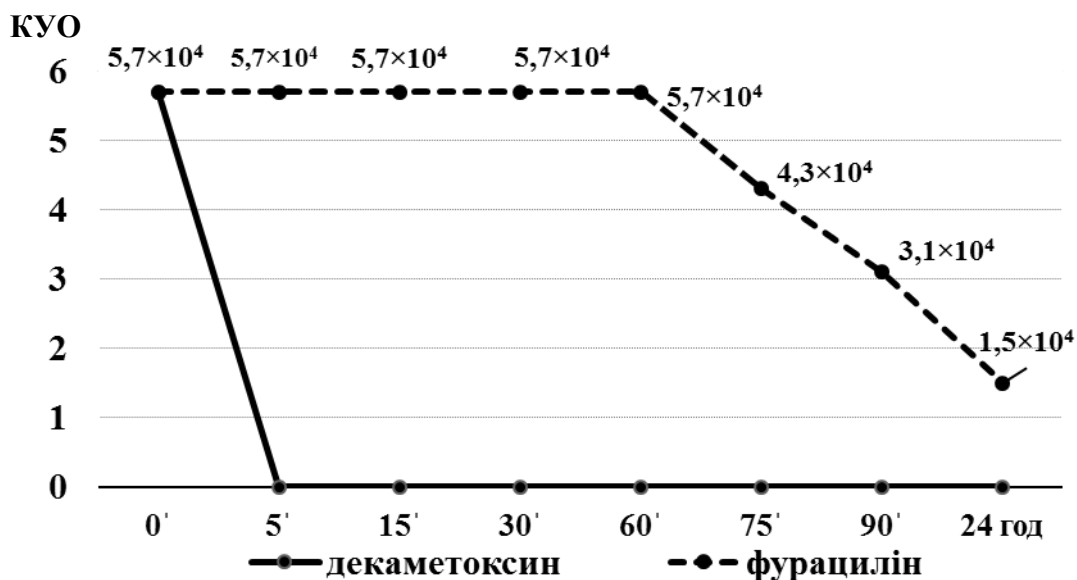


Рис. 3.1. Швидкість загибелі *S. epidermidis* у розчинах декаметоксину та фурациліну

Крива відмирання популяції *S. epidermidis* показує, що уже через 5 хв після внесення завису мікроорганізмів у декаметоксин життєздатних стафілококів не виявляється. У 0,02 % розчині фурациліну кількість життєздатних клітин *S. epidermidis* залишається однаковою протягом години контакту. Лише за добу спостерігається зменшення популяції *S. epidermidis* втричі. Таким чином, забезпечити ефективну сануючу експозицію контакту розчину фурациліну з ураженою ділянкою слизової оболонки респіраторних шляхів у практичних умовах неможливо. За допомогою декаметоксину бактерицидний ефект досягається швидко та прийнятно для практичних умов.

Як свідчать криві на рис. 3.2, *K. pneumoniae* виявились більш витривалими до впливу антисептиків.

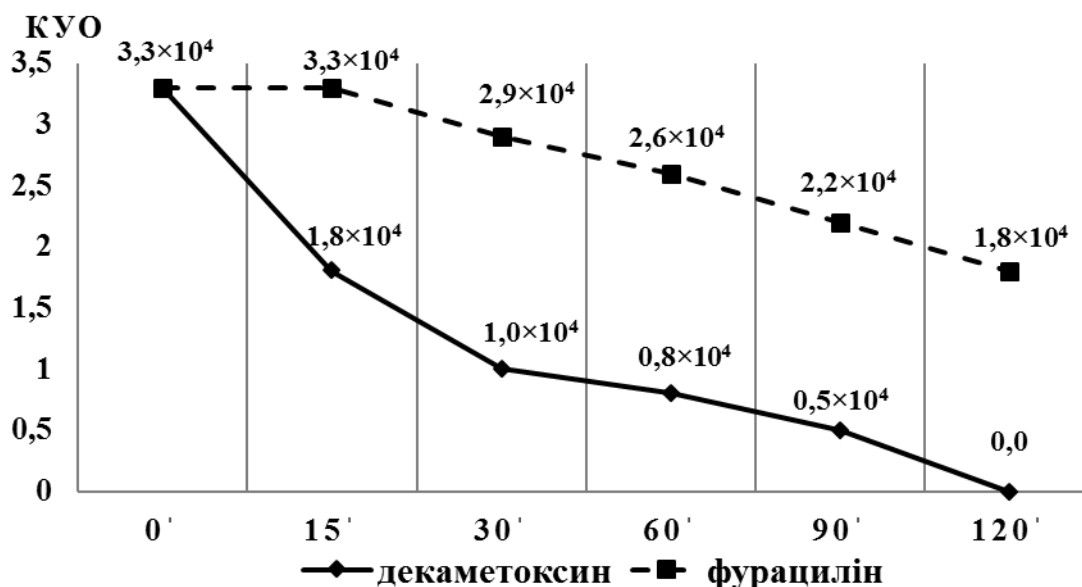


Рис. 3.2. Швидкість загибелі *K. pneumoniae* у розчинах фурациліну та декаметоксину

У розчині фурациліну зменшення кількості цих мікроорганізмів (у 1,8 разів) було досягнуто лише через дві години. Аналогічний ефект декаметоксин забезпечував при експозиції контакту 15 хв. Після 1 год перебування у розчині декаметоксину популяція *K. pneumoniae* зменшилась більш ніж у 4 рази, а за 2 год. було досягнуто повного знищення збудників. Таким чином, результати дослідження швидкості загибелі мікроорганізмів у процесі контакту з декаметоксином переконливо підтвердили його переваги в ефективності у порівнянні з 0,02 % розчином фурациліну.

Відомо, що антисептики із числа четвертинних амонієвих сполук, до яких належить декаметоксин, здатні підвищувати чутливість мікроорганізмів до антибіотиків [16]. Нами досліджено, чи спостерігається подібний ефект стосовно сучасних антибіотиків макролідного та цефалоспоринового ряду. Одержані результати ілюструє рис. 3.3.

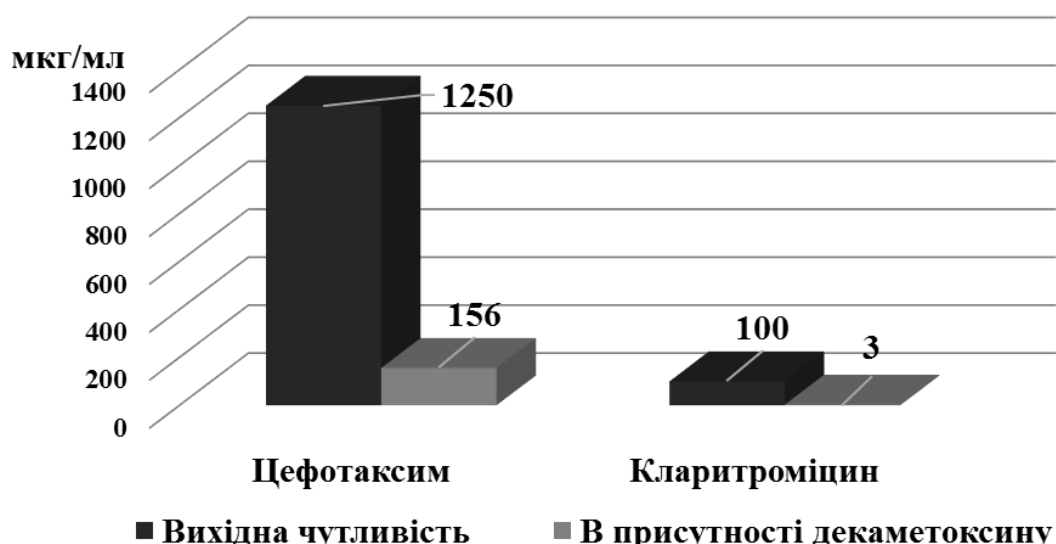


Рис. 3.3. Вплив суббактеріостатичних доз декаметоксину на чутливість стафілококів до цефотаксиму і кларитроміцину

Дослідження були проведені на клінічному полірезистентному до антибіотиків штамі *S. epidermidis*, виділеному з мокротиння хворого на БА. МБЦК декаметоксину для даного штаму дорівнювала 3 мкг/мл.

Штам характеризувався високим рівнем резистентності до цефотаксиму (МБЦК = 1250 мкг/мл) та помірним рівнем чутливості до кларитроміцину (МБЦК = 100 мкг/мл). В присутності суббактеріостатичної концентрації декаметоксину (1 мкг/мл) МБЦК цефотаксиму зменшувалась у 8 разів і становила 156 мкг/мл. Чутливість *S. epidermidis* до кларитроміцину за тих самих умов зростала у 33 рази (МБЦК = 3 мкг/мл).

Таким чином, встановлено виражений потенціюючий вплив декаметоксину на протистафілококову активність цефотаксиму і кларитроміцину. В умовах сполученого місцевого застосування декаметоксину і системного застосування антибіотиків подібний ефект дозволить підвищити ефективність антибіотикотерапії, зменшити її терміни і інтенсивність.

У результаті проведеного дослідження чутливості збудників інфекційних загострень БА до декаметоксину було встановлено:

1. Декаметоксин виявляє віруліцидну дію стосовно складних вірусів, зокрема респіраторних, повністю інактивуючи їх у вірусовмісних рідинах в інфекційних титрах 3,0 та 4,5 lg ТЦД₅₀/0,1 мл при тривалості експозиції впродовж 5 і більше хвилин.

2. Декаметоксин не виявляє віруліцидної дії щодо простих вірусів, зокрема до респіраторних, і не інактивує їх за жодного з досліджених режимів експозиції.

3. 0,02 % розчин декаметоксину є засобом з обмеженою віруліцидною дією.

4. Усі досліджені бактеріальні збудники інфекційних загострень БА мають значно вищий рівень чутливості до декаметоксину, ніж до препарату порівняння (фурациліну).

5. Декаметоксин має потужну фунгіцидну дію на дріжджеподібні гриби.

6. Існує виражений потенціюючий вплив декаметоксину на протистафілококову активність цефотаксиму і кларитроміцину. В умовах сполученого місцевого застосування декаметоксину і системного застосування антибіотиків подібний ефект дозволяє підвищити ефективність антибіотикотерапії, зменшити її терміни і інтенсивність.

Матеріал, що представлений у розділі 3, висвітлений у статтях:

1. Трохименко, О. П. Визначення *in vitro* віруліцидної дії декаметоксину на моделях простих і складних вірусів – як можливих тригерів інфекційного загострення бронхіальної астми [Текст] / О. П. Трохименко, С. І. Панчук, М. І. Гуменюк, І. В. Дзюблик // Профілактична медицина. – 2013. – № 3–4 (21). – С. 78–84.

2. Трохименко, О. П. Цитотоксична дія декаметоксину в культурі клітин [Текст] / О. П. Трохименко, С. І. Панчук, І. В. Дзюблик, М. І. Гуменюк // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2013. – № 2 (29). – С. 49–52.

3. Панчук, С. І. Віруліцидна дія декаметоксину по відношенню до вірусних тригерів інфекційного загострення бронхіальної астми [Текст] /

С. І. Панчук, М. І. Гуменюк, О. П. Трохименко, І. В. Дзюблик // Український пульмонологічний журнал. – 2014. – № 2. – С. 48–51.

4. Панчук, С. І. Антимікробна активність декаметоксину щодо бактеріальних збудників інфекційного загострення бронхіальної астми [Текст] / С. І. Панчук, М. І. Гуменюк, В. П. Ковальчук // Медицина транспорту України. – 2014. – № 1. – С. 37–42.

5. Панчук, С. І. Характеристики цитотоксичної дії декаметоксину в різних культурах клітин [Текст] / С. І. Панчук, О. П. Трохименко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 2 (17). – С. 69–73.

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ ІНГАЛЯЦІЇ РОЗЧИНУ АНТИСЕПТИКА ДЕКАМЕТОКСИНУ НА ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ІНФЕКЦІЙНИМ ЗАГОСТРЕННЯМ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

Відомо, що у хворих на БА існує високий ризик розвитку гострого бронхоспазму, який можуть викликати різноманітні стимули, безпечні для здорової людини, у тому числі й інгаляційний шлях введення декаметоксину. Оскільки здатність інгаляцій декаметоксину впливати на функцію зовнішнього дихання у пацієнтів з БА раніше не оцінювалася, а важливою характеристикою будь-якого методу лікування є його безпечність і відсутність побічних ефектів, третім завданням дослідження «Вивчити клінічну ефективність та обґрунтувати доцільність включення 0,02 % розчину декаметоксину у вигляді інгаляцій в комплексну терапію інфекційного загострення бронхіальної астми» було вивчити вплив інгаляції 0,02 % розчину антисептика декаметоксину на показники функції зовнішнього дихання у хворих з інфекційним загостренням БА.

Даний етап дослідження складався з 3 візитів. На кожному візиті хворим досліджували ФЗД до та через 15 хв після застосування інгаляції окремим препаратом, а по закінченню дослідження проводили порівняльну оцінку.

На візиті 1 (1-й день) проводили пробу з бронхолітиком (β_2 -агоністом короткої дії сальбутамолом).

На візиті 2 (наступного дня) усім пацієнтам проводили інгаляцію з 0,9 % розчином NaCl 4 мл через небулайзер протягом 10–15 хвилин.

На візиті 3 (на 3-й день) проводили інгаляцію з 0,02 % розчином декаметоксину – 4 мл через небулайзер протягом 10–15 хвилин.

Вплив 0,02 % розчину декаметоксину на показники ФЗД порівнювали з таким індіферентного подразника – 0,9 % розчину NaCl та бронхолітика (сальбутамола).

Аналіз показників ФЗД до початку дослідження показав, що у всіх хворих з інфекційним загостренням БА рівні FEV₁ та PEF були нижче 80 % від належних – $(66,8 \pm 2,4) \%$ та $(69,8 \pm 2,9) \%$ відповідно.

Після проведення фармакологічної проби з β_2 -агоністом короткої дії (сальбутамол в дозі 400 мкг) відносний приріст рівня FEV₁ у хворих склав 15,7 %, приріст PEF – 10,1 %, що відповідало тяжкості загострення БА.

Після інгаляції 0,9 % NaCl, у хворих з інфекційним загостренням БА відмічено підвищення рівня FVC з $(82,2 \pm 2,1) \%$ до $(84,2 \pm 2,4) \%$, $p < 0,05$. Інші показники ФЗД статистично значимо не змінювались (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Динаміка показників ФЗД у хворих на БА (n = 35) до та після проби з 0,9 % розчином NaCl, (M $\pm$ m)

Показники, % від належних	До проби	Після проби
VC	$84,2 \pm 2,3$	$86,0 \pm 2,5$
FVC	$82,2 \pm 2,1$	$84,2 \pm 2,4$ *
FEV ₁	$76,4 \pm 2,2$	$76,2 \pm 2,1$
FEV ₁ /FVC	$77,3 \pm 1,5$	$76,3 \pm 1,6$
MEF _{75%}	$72,9 \pm 3,1$	$74,6 \pm 3,3$
MEF _{50%}	$50,6 \pm 3,6$	$51,3 \pm 3,5$
MEF _{25%}	$45,6 \pm 3,3$	$42,4 \pm 3,3$
PEF	$74,7 \pm 2,4$	$75,4 \pm 2,6$
MMEF _{25-75 %}	$49,9 \pm 3,3$	$48,7 \pm 3,2$

Примітка. * – відмінність показників до та після проби статистично достовірна ($p < 0,05$).

При проведенні проби з 0,02 % розчином декаметоксину було відмічено незначне зниження тільки максимальної об'ємної швидкості видиху при 25 % життєвої ємності легень – MEF_{25%} з $(44,4 \pm 3,0) \%$ до $(39,5 \pm 2,6) \%$, $p < 0,05$, а інші показники ФЗД достовірно не змінювались (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Динаміка показників ФЗД у хворих на БА (n = 35) до та після проби
з 0,02 % розчином декаметоксину, (M ± m)**

Показники, % від належних	До проби	Після проби
VC	83,9 ± 2,7	84,6 ± 2,5
FVC	82,4 ± 2,5	83,3 ± 2,4
FEV ₁	74,6 ± 2,6	74,8 ± 2,1
FEV ₁ /FVC	77,4 ± 1,7	75,8 ± 1,4
MEF _{75%}	72,8 ± 3,3	73,0 ± 3,3
MEF _{50%}	49,6 ± 3,4	48,4 ± 3,3
MEF _{25%}	44,4 ± 3,0	39,5 ± 2,6 *
PEF	75,2 ± 2,4	75,0 ± 2,4
MMEF _{25-75 %}	48,8 ± 3,0	46,1 ± 2,8

Примітка. * – відмінність показників до та після проби статистично значима (p < 0,05).

При цьому, порівнюючи між собою динаміку приросту показників ФЗД до та після проб із досліджуваними препаратами, статистично значимої відмінності між декаметоксином та 0,9 % розчином NaCl не виявлено (p > 0,05) (таб. 4.3).

Таблиця 4.3

**Відносний приріст показників ФЗД у хворих на БА (n = 35) при
проведенні фармакологічних проб Δ, % (M ± m)**

Показники	Проба із сальбутамолом (1 візит)	Проба із 0,9 % розчином NaCl (2 візит)	Проба із 0,02 % розчином декаметоксину (3 візит)
VC	6,1 ± 1,6	2,2 ± 0,9	1,1 ± 0,8
FVC	7,7 ± 1,6	2,3 ± 1,0	1,3 ± 0,9
FEV ₁	15,7 ± 1,9	0,2 ± 1,0	1,7 ± 2,2
FEV ₁ /FVC	7,7 ± 1,8	-1,2 ± 0,9	-1,6 ± 1,1
MEF _{75%}	22,9 ± 5,6	2,4 ± 1,7	2,3 ± 3,0
MEF _{50%}	40,8 ± 6,5	4,0 ± 4,4	-1,8 ± 2,2
MEF _{25%}	59,1 ± 9,8	-2,0 ± 6,4	-8,0 ± 4,5
PEF	10,1 ± 3,2	1,0 ± 1,2	0,0 ± 1,2
MMEF _{25-75%}	40,9 ± 5,4	0,1 ± 3,7	-4,5 ± 3,2

У ході дослідження проводився ретельний аналіз можливих побічних ефектів, враховувались скарги й об'єктивні зміни, які виникали у пацієнтів на фоні інгаляцій декаметоксину та 0,9 % розчину NaCl. В результаті отримали дані про те, що в переважній більшості хворі з інфекційним загостренням БА задовільно переносили інгаляції препаратів через небулайзер. Небажані ефекти у вигляді відчуття жару за грудиною та гіперсалівації, які виникли під час інгаляції декаметоксину, турбували лише одного пацієнта. Вказані ефекти зникли самостійно після інгаляції та не потребували відміни препарату. Під час проведення дослідження не було відмічено жодного випадку бронхоспазму або алергічної реакції у відповідь на інгаляції досліджуваних препаратів. При цьому слід відмітити, що інгаляції 0,9 % розчином NaCl надають додатковий зволожувальний ефект у дихальних шляхах та сприяють полегшенню виділення мокротиння.

Таким чином, у результаті проведених досліджень доведено, що інгаляції 0,02 % розчину антисептика декаметоксину не чинять негативного впливу на функцію зовнішнього дихання.

Небулайзерна терапія розчином декаметоксину добре переноситься пацієнтами з інфекційним загостренням бронхіальної астми і не супроводжується розвитком побічних ефектів.

Матеріал, що представлений у розділі 3, висвітлений у статтях:

1. Гуменюк, М. І. Вплив інгаляції декаметоксину на функцію зовнішнього дихання у пацієнтів з інфекційним загостренням бронхіальної астми [Текст] / М. І. Гуменюк, С. І. Панчук // Сімейна медицина. – 2014. – № 2. – С. 110–111.

2. Гуменюк, М. І. Вплив інгаляції розчину антисептика декаметоксину на показники функції зовнішнього дихання у пацієнтів з інфекційним загостренням бронхіальної астми [Текст] / М. І. Гуменюк, С. І. Панчук, В. І. Ігнат'єва, О. В. Денисова // Астма та алергія. – 2015. – № 3. – С. 23–27.

3. Панчук, С. І. Безпечність та ефективність небулайзерної терапії декаметоксином у хворих на бронхіальну астму [Текст]: тези доповідей / С. І. Панчук // Матеріали 6-го Британсько-Українського Симпозіуму «Новітні тенденції в сучасній анестезіології та інтенсивній терапії – акцент на проблемах безпеки пацієнта та моніторингу». – Київ, 2014. – С. 38–39.

4. Gumeniuk, M. Decamethoxine influence on bronchial hyperreactivity in patients with bronchial asthma [Text] / M. Gumeniuk, S. Panchuk // ERS : annual Congress. – Munich, 2014. – P. 223.

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ НЕБУЛАЙЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ ДЕКАМЕТОКСИНОМ У ХВОРИХ ІЗ ІНФЕКЦІЙНИМИ ЗАГОСТРЕННЯМИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

Для реалізації четвертого завдання дослідження «Вивчити клінічну ефективність та обґрунтувати доцільність включення 0,02 % розчину декаметоксину у вигляді інгаляцій в комплексну терапію інфекційного загострення бронхіальної астми» були використані результати, отримані в розділах три і чотири, де була досліджена чутливість вірусних та бактеріальних збудників інфекційних загострень бронхіальної астми до декаметоксину та доведено, що інгаляції 0,02 % розчину декаметоксину не чинять негативного впливу на показники ФЗД у хворих з інфекційним загостренням БА.

Враховуючи віруліцидну дію 0,02 % розчину декаметоксину стосовно всіх складних вірусів, у тому числі найбільш розповсюджених вірусів грипу А(Н1N1) та А(Н3N2), а також бактерицидну дію препарату стосовно основних бактеріальних збудників інфекційного загострення БА, інгаляційна терапія 0,02 % розчином декаметоксину застосовувалась у хворих основної (І) групи як протівірусна монотерапія та як профілактика можливих бактеріальних ускладнень у пацієнтів з інфекційним загостренням БА. Зазначимо, що інгаляційний шлях введення препарату гарантує безпосередній доступ декаметоксину до входних воріт інфекції – верхніх і нижніх дихальних шляхів, тому протівірусні та антибактеріальні препарати не включались до складу призначеної комплексної терапії.

Оцінку ефективності 10-добового інгаляційного курсу 0,02 % розчину декаметоксину в комплексній терапії інфекційного загострення БА проводили за динамікою показників інтоксикаційного синдрому, клінічних симптомів БА, показників спірометрії та пікфлоуметрії (ПОШвид.) та кількістю (%)

хворих, які після закінчення або на тлі лікування, що проводилось, потребували призначення антибактеріальної терапії.

Ефективність комплексного лікування із застосуванням інгаляційної терапії 0,02 % розчином декаметоксину порівнювали з контрольною (II) групою, де хворі з інфекційним загостренням БА отримували тільки традиційну терапію загострення БА.

Пацієнтам проводилось комплексне обстеження на початку включення в дослідження, коли призначався відповідний до групи хворого режим терапії, – візит 1, на 3-тю добу лікування – візит 2, на 7–10-ту добу лікування – візит 3, на 18–20-ту добу від початку спостереження – візит 4.

На початку включення в дослідження пацієнти заповнювали тест контролю астми, результати якого показали, що у більшості пацієнтів основної та контрольної груп визначався неконтрольований перебіг захворювання – $((13,4 \pm 0,4)$ та $(13,7 \pm 0,5)$ бали відповідно). Встановлено, що у всіх пацієнтів спостерігалися виражений інтоксикаційний та бронхообструктивний синдроми (табл. 5.1).

Так, на візиті 1 у $(82,9 \pm 5,9)$ % пацієнтів основної групи температура тіла становила $37^{\circ}\text{C} - 38^{\circ}\text{C}$, тахікардія (100 – 120 ударів за 1 хв) спостерігалась у $(82,9 \pm 5,2)$ % пацієнтів, рясне потовиділення – у $(90,2 \pm 4,7)$ %, суглобові та м'язові болі турбували $(46,3 \pm 7,9)$ % пацієнтів, головний біль – $(63,4 \pm 7,66)$ %, світлобоязнь – $(22,0 \pm 6,5)$ %. Задишка при незначному фізичному навантаженні мала місце у $(65,9 \pm 7,5)$ % пацієнтів I групи, помірно виражений кашель турбував $(63,7 \pm 7,9)$ % хворих. При цьому виділення слизового мокротиння відмічали $(80,6 \pm 6,5)$ % із 41 досліджуваних хворих.

Симптоми загострення бронхіальної астми спостерігались у всіх пацієнтів основної групи: денні симптоми становили $(6,8 \pm 0,4)$ епізодів на добу, нічні симптоми та/або пробудження з приводу БА – $(2,4 \pm 0,2)$ епізодів на добу, застосування бронхолітиків за потребою становило $(8,4 \pm 0,6)$ доз на добу.

До початку лікування у пацієнтів контрольної групи температура тіла $37^{\circ}\text{C} - 38^{\circ}\text{C}$ мала місце у $(82,7 \pm 8,1) \%$ пацієнтів, тахікардія ($100 - 120$ уд/хв) – у $(82,6 \pm 8,1) \%$, рясне потовиділення відмічалось у $(83,9 \pm 9,4) \%$, суглобові та м'язові болі турбували $(38,8 \pm 10,2) \%$ пацієнтів. Головний біль відмічали $(54,2 \pm 10,6) \%$ хворих, світлобоязнь – $(17,4 \pm 8,1) \%$ хворих.

Задишку при незначному фізичному навантаженні відмічали $(63,6 \pm 9,8) \%$ пацієнтів контрольної групи, помірно виражений кашель турбував $(69,6 \pm 9,8) \%$ пацієнтів, при цьому у переважної більшості пацієнтів $(85,1 \pm 10,4) \%$ мокротиння мало слизовий характер. Прояви симптомів БА турбували усіх пацієнтів контрольної групи. Денні симптоми БА склали $(7,0 \pm 0,4)$ епізодів на добу, нічні симптоми – $(2,6 \pm 0,3)$ епізодів на добу. Застосування бронхолітиків хворими II групи складало $(7,9 \pm 0,5)$ доз на добу.

Таким чином, пацієнти основної і контрольної груп за основними ознаками інтоксикаційного та бронхообструктивного синдромів не відрізнялись між собою ($p > 0,05$).

Додаткове призначення до терапії загострення БА небулайзерної терапії $0,02 \%$ розчину декаметоксину позитивно впливало на перебіг інфекційного загострення БА.

При аналізі отриманих даних відмічена позитивна динаміка основних клінічних проявів інтоксикаційного синдрому вже на 3-й день лікування (візит 2) в обох групах (табл. 5.1). Проте у пацієнтів I групи динаміка досліджуваних показників відбувалась достовірно швидше, ніж в контрольній групі.

Таблиця 5.1

Динаміка інтоксикаційного синдрому у пацієнтів з інфекційним загостренням БА (візити 1, 2), ($M \pm m$), % хворих

Показники	Візит 1		Візит 2	
	основна (n = 41)	контрольна (n = 23)	основна (n = 41)	контрольна (n = 23)
1	2	3	4	5
Слабкість	$83,8 \pm 5,2$	$78,3 \pm 8,8$	$50,7 \pm 7,2$	$65,2 \pm 10,2$

Продовження табл. 5.1

1	2	3	4	5
Слабкість	$83,8 \pm 5,2$	$78,3 \pm 8,8$	$50,7 \pm 7,2$	$65,2 \pm 10,2$
Температура: < 37 °C 37 °C – 38 °C > 38 °C	$4,9 \pm 3,4$ $82,9 \pm 5,9$ $12,2 \pm 5,2$	$4,3 \pm 4,3$ $82,7 \pm 8,1$ $13,0 \pm 7,2$	$70,7 \pm 7,2\#$ $19,8 \pm 7,0\#$ $2,4 \pm 2,4$	$53,5 \pm 10,6\#$ $46,5 \pm 10,6^*$ $0,0 \pm 15,7$
ЧСС (за 1 хв): 60–90 тахікардія (100–120) тахікардія (> 120) брадикардія (< 60)	$14,7 \pm 5,6$ $82,9 \pm 5,2$ $5,0 \pm 9,0$ $2,4 \pm 2,4$	$17,4 \pm 8,1$ $82,6 \pm 8,1$ $0,0 \pm 15,7$ $0,0 \pm 15,7$	$68,3 \pm 7,4\#$ $36,6 \pm 7,6\#$ $0,0 \pm 9,0$ $0,0 \pm 9,0$	$53,9 \pm 9,4\#$ $46,1 \pm 9,4\#$ $0,0 \pm 15,7$ $0,0 \pm 15,7$
Рясне потовиділення	$90,2 \pm 4,7$	$83,9 \pm 9,4$	$25,6 \pm 7,6\#$	$51,5 \pm 10,6\#^*$
Суглобові та м'язові болі	$46,3 \pm 7,9$	$38,8 \pm 10,2$	$10,2 \pm 5,2\#$	$32,4 \pm 8,1^*$
Головний біль	$63,4 \pm 7,6$	$54,2 \pm 10,6$	$15,1 \pm 5,9\#$	$39,4 \pm 9,8^*$
Світлобоязнь	$22,0 \pm 6,5$	$17,4 \pm 8,1$	$0,0 \pm 9,0$	$4,3 \pm 4,3$

Примітки:

1. # – відмінність показників у групі порівняно із візитом 1 статистично значима ($p \leq 0,05$);
2. * – відмінність показників у порівнянні із основною групою статистично значима ($p < 0,05$).

Так, порівняно із вихідними даними, в основній та контрольній групах збільшилась доля пацієнтів, у яких нормалізувалась температура тіла, ЧСС, зменшилась кількість пацієнтів із рясним потовиділенням, головним болем, суглобовими та м'язовими болями. Слід відзначити, що ці зміни статистично достовірно швидше відбувались у хворих основної групи. Так, субфебрильна температура тіла зберігалась лише у $(19,8 \pm 7,0)$ % хворих I групи та у $(46,5 \pm 10,6)$ % хворих II групи ($p < 0,05$), рясне потовиділення – у $(25,6 \pm 7,6)$ % пацієнтів I групи та у $(51,5 \pm 10,6)$ % хворих II групи ($p < 0,05$), суглобові та м'язові болі – у $(10,2 \pm 5,2)$ % пацієнтів I групи та у $(32,4 \pm 8,1)$ % хворих II групи ($p < 0,05$), головний біль – у $(15,1 \pm 5,9)$ % пацієнтів I групи та у $(39,4 \pm 9,8)$ % хворих II групи ($p < 0,05$).

В основній групі відбувалась більш швидка (в середньому на 1 – 2 дні) динаміка зникнення основних клінічних проявів інтоксикаційного синдрому. У порівнянні із вихідними даними на візиті 2 відсоток пацієнтів з підвищеною температурою ($37^{\circ}\text{C} - 38^{\circ}\text{C}$) в основній групі зменшився з $(82,9 \pm 5,9) \%$ до $(19,8 \pm 7,0) \%$ ($p \leq 0,05$), тоді як в контрольній групі відмічено лише тенденцію до зниження кількості пацієнтів із лихоманкою – з $(82,7 \pm 8,1) \%$ до $(46,5 \pm 10,6) \%$ відповідно ($p < 0,05$). Відсоток пацієнтів із рясним потовиділенням на візиті 2 в основній групі був достовірно нижчим, ніж в контрольній, – $(25,6 \pm 7,6) \%$ та $(51,5 \pm 10,6) \%$ відповідно, $p \leq 0,05$. Скарги на головний біль та суглобові і м'язові болі також зменшились в обох групах. Проте, на 3-тю добу лікування ці показники в I групі були достовірно нижчими у порівнянні з II групою. Головний біль спостерігався у $(15,1 \pm 5,9) \%$ хворих I групи та у $(39,4 \pm 9,8) \%$ хворих II групи, $p \leq 0,05$. На суглобові та м'язові болі скаржилися $(10,2 \pm 5,2) \%$ пацієнтів основної групи та $(32,4 \pm 8,1) \%$ хворих контрольної групи, $p \leq 0,05$.

При аналізі клінічних симптомів інфекційного загострення БА відмічено, що позитивна динаміка спостерігалася вже на 3-тю добу терапії в обох групах (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

**Клінічні характеристики перебігу загострення БА у хворих
досліджуваних груп (візити 1, 2), ($M \pm m$)**

Показники	Візит 1		Візит 2	
	основна (n = 41)	контрольна (n = 23)	основна (n = 41)	контрольна (n = 23)
1	2	3	4	5
Задишка, % хворих: відсутня; при звичайному фізичному навантаженні;	$3,5 \pm 9,0$	$0,0 \pm 15,7$	$18,6 \pm 5,6$	$4,3 \pm 4,3^*$
	$24,5 \pm 7,5$	$24,1 \pm 9,43$	$63,4 \pm 7,6\#$	$60,3 \pm 8,8\#$

Продовження табл. 5.2

1	2	3	4	5
при незначному фізичному навантаженні. в стані спокою	$65,9 \pm 7,5$ $6,1 \pm 5,2$	$63,6 \pm 9,8$ $7,3 \pm 4,3$	$18,0 \pm 6,5\#$ $0,0 \pm 9,0$	$35,4 \pm 8,1\#$ $0,0 \pm 15,7$
Кашель, % хворих: відсутній; незначний; помірно виражений сильний.	$10,4 \pm 2,4$ $14,5 \pm 6,3$ $63,7 \pm 7,9$ $11,4 \pm 6,8$	$0,0 \pm 15,7$ $17,4 \pm 8,1$ $69,6 \pm 9,8$ $13,0 \pm 7,2$	$4,9 \pm 3,4$ $36,6 \pm 7,6$ $46,3 \pm 7,9$ $13,0 \pm 7,2$	$0,0 \pm 15,7$ $13,0 \pm 7,2$ $73,9 \pm 9,4$ $13,0 \pm 7,2$
Кількість мокротиння, % хворих: відсутня; < 30 мл 30–50 мл 50–100 мл	$16,0 \pm 6,5$ $41,7 \pm 7,4$ $37,5 \pm 7,8$ $4,9 \pm 3,4$	$14,9 \pm 7,2$ $46,0 \pm 10,6$ $39,1 \pm 10,4;$ $0,0 \pm 15,7$	$29,4 \pm 7,4\#$ $36,5 \pm 7,5$ $34,1 \pm 7,5$ $0,0 \pm 9,0$	$19,8 \pm 6,0$ $58,5 \pm 9,8$ $17,4 \pm 8,1$ $4,3 \pm 4,3$
Характер мокротиння, % хворих: відсутнє слизове слизово-гнійне гнійне з домішками крові	$16,0 \pm 6,5$ $80,6 \pm 6,5$ $0,0 \pm 7,9$ $0,0 \pm 4,1$ $3,4 \pm 2,4$	$14,9 \pm 7,2$ $85,1 \pm 10,4$ $0,0 \pm 10,6$ $0,0 \pm 4,3$ $0,0 \pm 15,79$	$29,4 \pm 6,8$ $60,6 \pm 7,6$ $7,6 \pm 2,4$ $2,4 \pm 2,4$ $0,0 \pm 9,0$	$19,8 \pm 8,1$ $47,8 \pm 10,4$ $30,1 \pm 4,3^*$ $4,3 \pm 4,3$ $0,0 \pm 15,7$
Обмеження активності, % хворих	$87,8 \pm 5,2$	$83,3 \pm 8,8$	$45,2 \pm 7,9\#$	$47,8 \pm 10,6\#$
SaO ₂ , %	$95,9 \pm 0,5$	$95,3 \pm 0,6$	$97,7 \pm 0,3\#$	$97,0 \pm 7,4\#$
Денні симптоми, епізодів на добу	$6,8 \pm 0,4$	$7,0 \pm 0,4$	$2,7 \pm 0,3\#$	$4,0 \pm 0,2\#^*$
Нічні симптоми та/або пробудження з приводу БА, епізодів на добу	$2,4 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,2\#$	$2,0 \pm 0,2$
Застосування бронхолітиків за потребою (доз на добу)	$6,4 \pm 0,6$	$7,0 \pm 0,5$	$2,8 \pm 0,5\#$	$4,2 \pm 0,3\#^*$

Примітки:

1. # – відмінність показників у групі порівняно із візитом 1
статистично значима ($p \leq 0,05$);

2. * – відмінність показників у порівнянні із основною групою статистично значима ($p < 0,05$).

Так, відсоток пацієнтів, яких турбувала задишка при незначному фізичному навантаженні, в I групі зменшився з $(65,9 \pm 7,5) \%$ до $(18,0 \pm 6,5) \%$ ($p < 0,05$), а в II групі – з $(63,6 \pm 9,8) \%$ до $(35,4 \pm 8,1) \%$ ($p < 0,05$). При цьому відсоток пацієнтів, яких турбувала задишка при звичайному фізичному навантаженні, в I групі збільшився з $(24,5 \pm 7,5) \%$ до $(63,4 \pm 7,6) \%$ ($p < 0,05$), а в II групі – з $(24,1 \pm 9,43) \%$ до $(60,3 \pm 8,8) \%$ ($p < 0,05$). Достовірно зменшились кількість денних симптомів БА та потреба у застосуванні бронхолітиків невідкладної допомоги. Денні симптоми БА зменшились у хворих основної групи з $(6,8 \pm 0,4)$ до $(2,7 \pm 0,3)$ епізодів на добу ($p < 0,05$), а в контрольній групі – з $(7,0 \pm 0,4)$ до $(4,0 \pm 0,2)$ епізодів на добу ($p < 0,05$). Проте нічні симптоми та/або пробудження з приводу БА достовірно зменшились лише у хворих I групи – з $(2,4 \pm 0,2)$ до $(1,3 \pm 0,2)$ епізодів на добу ($p < 0,05$). Сатурація киснем артеріальної крові (SaO_2) підвищилась в I групі з $(95,9 \pm 0,5) \%$ до $(97,7 \pm 0,3) \%$ ($p < 0,05$), а в II групі з $(95,3 \pm 0,6) \%$ до $(97,0 \pm 7,4) \%$ ($p < 0,05$). Потреба у застосуванні бронхолітиків в основній групі зменшилась з $(6,4 \pm 0,6)$ до $(3,8 \pm 0,5)$ доз на добу ($p < 0,05$), а в контрольній – з $(7,0 \pm 0,5)$ до $(4,2 \pm 0,3)$ доз на добу ($p < 0,05$). Це привело до достовірного зменшення відсотка пацієнтів із обмеженням активності в I групі з $(87,8 \pm 5,2) \%$ до $(45,2 \pm 7,9) \%$ ($p < 0,05$) та в II групі – з $(83,3 \pm 8,8) \%$ до $(47,8 \pm 10,6) \%$ ($p < 0,05$).

Зазначені зміни відбувались статистично достовірно швидше у пацієнтів основної групи у порівнянні з контрольною. Відсоток пацієнтів, яких перестала турбувати задишка, складав $(18,6 \pm 5,6) \%$ у I групі та $(4,3 \pm 4,3) \%$ у II групі, $p < 0,05$. Денні симптоми БА в основній групі складали в середньому $(2,7 \pm 0,3)$ епізодів на добу, а в контрольній – $(4,0 \pm 0,2)$ епізодів на добу ($p < 0,05$), застосування бронхолітиків за потребою в I групі – $(2,8 \pm 0,5)$ та в II групі – $(4,2 \pm 0,3)$ доз на добу ($p < 0,05$).

На 4–5-ту добу лікування у 3 ($7,3 \pm 4,1$ %) пацієнтів основної та у 7 ($30,4 \pm 9,6$ %) пацієнтів контрольної груп зберігалось підвищення температури тіла понад 37°C , яке або продовжувало турбувати хворого більше 3 діб від початку виникнення симптомів респіраторної вірусної інфекції, або з'явилося після попередньої нормалізації температури тіла. Підвищення температури тіла поєднувалось із посиленням кашлю та збільшенням виділення мокротиння, яке поступово набуло слизово-гнійного або гнійного характеру. Вказані симптоми свідчили про приєднання бактеріальної інфекції і потребували додаткового призначення системної антибактеріальної терапії. Враховуючи, що виникнення неспецифічного запального процесу відбувалось в умовах стаціонару, хворим призначали левофлоксацин по 500 мг двічі на добу внутрішньовенно протягом 5–7 діб. Таким чином, частота бактеріальних ускладнень в контрольній групі виявилась на 23,1 % вищою у порівнянні з основною. Вибір левофлоксацину пов'язаний з його високою ефективністю при гострих респіраторних запальних процесах [67, 115] і відносно безпечним профілем застосування серед інших антибактеріальних засобів [97].

Оцінюючи динаміку основних клінічних проявів інтоксикації на 7–10-ту добу терапії (візит 3), спостерігали значне покращення досліджуваних показників в обох групах (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Динаміка інтоксикаційного синдрому у пацієнтів з інфекційним загостренням БА (візити 1, 3), ($M \pm m$), % хворих

Показники	Візит 1		Візит 3	
	основна (n = 41)	контрольна (n = 23)	основна (n = 41)	контрольна (n = 23)
1	2	3	4	5
Слабкість	$83,8 \pm 5,2$	$78,3 \pm 8,8$;	$46,3 \pm 7,9\#$	$39,1 \pm 10,4\#$
Температура:				
< 37°C	$4,9 \pm 3,4$	$4,3 \pm 4,3$	$95,2 \pm 9,0\#$	$77,7 \pm 4,4\#$
$37^\circ\text{C} - 38^\circ\text{C}$	$82,9 \pm 5,9$	$82,7 \pm 8,1$	$4,8 \pm 4,7\#$	$22,3 \pm 4,3\#*$
> 38°C	$12,2 \pm 5,2$	$13,0 \pm 7,2$	$0,0 \pm 9,0$	$0,0 \pm 15,7$

Продовження табл. 5.3

1	2	3	4	5
ЧСС (за 1 хв):				
60–90	$14,7 \pm 5,6$	$17,4 \pm 8,1$	$90,2 \pm 4,7\#$	$91,3 \pm 6,0\#$
тахікардія (100–120)	$82,9 \pm 5,2$	$82,6 \pm 8,1$	$9,8 \pm 4,7\#$	$8,7 \pm 6,0\#$
тахікардія (> 120)	$0,0 \pm 9,0$	$0,0 \pm 15,7$	$0,0 \pm 9,0$	$0,0 \pm 15,7$
брадикардія (< 60)	$2,4 \pm 2,4$	$0,0 \pm 15,7$	$0,0 \pm 9,0$	$0,0 \pm 15,7$
Рясне потовиділення	$90,2 \pm 4,7$	$83,9 \pm 9,4$	$2,4 \pm 2,4\#$	$10,3 \pm 4,3\#$
Суглобові та м'язові болі	$46,3 \pm 7,9$	$38,8 \pm 10,2$	$5,8 \pm 4,7\#$	$13,7 \pm 4,0\#$
Головний біль	$63,4 \pm 7,6$	$54,2 \pm 10,6$	$19,5 \pm 6,3\#$	$17,4 \pm 8,1\#$
Світлобоязнь	$22,0 \pm 6,5$	$17,4 \pm 8,1$	$0,0 \pm 9,0$	$5,3 \pm 4,3$

Примітки:

1. # – відмінність показників у групі порівняно із візитом 1 статистично значима ($p \leq 0,05$).
2. * – відмінність показників у порівнянні із основною групою статистично значима ($p < 0,05$).

При цьому у хворих I групи раніше відбувалась нормалізація температури тіла. Субфебрильна температура тіла зберігалась лише у $(4,8 \pm 4,7)$ % пацієнтів I групи та у $(22,3 \pm 4,3)$ % пацієнтів II групи ($p < 0,05$). Практично у всіх пацієнтів нормалізувалася ЧСС (на рівні 60 – 90 уд/хв) – у $(90,2 \pm 4,7)$ % пацієнтів I групи та у $(91,3 \pm 6,0)$ % пацієнтів II групи.

У хворих обох груп достовірно в порівнянні з 1 візитом зменшилась загальна слабкість – в I групі з $(83,8 \pm 5,2)$ % до $(46,3 \pm 7,9)$ % хворих ($p < 0,05$), а в II групі з $(78,3 \pm 8,8)$ % до $(39,1 \pm 10,4)$ % хворих ($p < 0,05$). Рясне потовиділення зменшилось в I групі з $(83,8 \pm 5,2)$ % до $(46,3 \pm 7,9)$ % пацієнтів ($p < 0,05$), а в II групі з $(78,3 \pm 8,8)$ % до $(39,1 \pm 10,4)$ % пацієнтів ($p < 0,05$). Відсоток хворих, які скаржились на суглобові та м'язові болі, зменшився в I групі – з $(46,3 \pm 7,9)$ % до $(5,8 \pm 4,7)$ % ($p < 0,05$), а в II групі – з $(38,8 \pm 10,2)$ % до $(13,7 \pm 4,0)$ % ($p < 0,05$). Відсоток хворих, які пред'являли скарги на головний біль, зменшився в I групі з $(63,4 \pm 7,6)$ % до $(19,5 \pm 6,3)$ %

($p < 0,05$), а в II групі – з $(54,2 \pm 10,6) \%$ до $(17,4 \pm 8,1) \%$ ($p < 0,05$). Світлобоязнь зникла у всіх хворих основної групи і зберігалася лише у $(5,3 \pm 4,3) \%$ пацієнтів контрольної групи.

На візиті 3 в обох групах відмічено продовження статистично достовірної позитивної динаміки всіх клінічних симптомів інфекційного загострення БА (табл. 5.4)

Таблиця 5.4

**Клінічні характеристики перебігу загострення БА у хворих
досліджуваних груп (візити 1, 3), ($M \pm m$)**

Показники	Візит 1		Візит 3	
	основна (n = 41)	контрольна (n = 23)	основна (n = 41)	контрольна (n = 23)
1	2	3	4	5
Задишка, % хворих: відсутня; при звичайному фізичному навантаженні; при незначному фізичному навантаженні; в стані спокою.	$3,5 \pm 9,0$ $24,5 \pm 7,5$ $65,9 \pm 7,5$ $6,1 \pm 5,2$	$0,0 \pm 15,7$ $24,1 \pm 9,4$ $63,6 \pm 9,8$ $7,3 \pm 4,3$	$60,1 \pm 7,8\#$ $36,6 \pm 7,6$ $3,3 \pm 4,1\#$ $0,0 \pm 9,0$	$34,9 \pm 10,4\#$ $59,8 \pm 10,2$ $5,3 \pm 4,3\#$ $0,0 \pm 15,7$
Кашель, % хворих: відсутній; незначний; помірно виражений; сильний.	$10,4 \pm 2,4$ $14,5 \pm 6,3$ $63,7 \pm 7,9$ $11,4 \pm 6,8$	$0,0 \pm 15,7$ $17,4 \pm 8,1$ $69,6 \pm 9,$ $13,0 \pm 7,2$	$25,4 \pm 6,8\#$ $61,6 \pm 7,8\#$ $10,6 \pm 5,6\#$ $2,4 \pm 2,4\#$	$12,4 \pm 8,1$ $69,6 \pm 9,8\#$ $18,0 \pm 7,2\#*$ $0,0 \pm 15,7$
Кількість мокротиння, % хворих: відсутня < 30 мл 30–50 мл 50–100 мл	$16,0 \pm 6,5$ $41,7 \pm 7,4$ $37,5 \pm 7,8$ $4,9 \pm 3,4$	$14,9 \pm 7,2$ $46,0 \pm 10,6$ $39,1 \pm 10,4;$ $0,0 \pm 15,7$	$51,1 \pm 7,8\#$ $36,6 \pm 7,6$ $12,3 \pm 4,1\#$ $0,0 \pm 9,0$	$47,6 \pm 9,8\#$ $30,4 \pm 9,8$ $22,0 \pm 15,7\#$ $0,0 \pm 15,7$

Продовження табл. 5.4

1	2	3	4	5
Характер мокротиння, % хворих:				
відсутнє	$16,0 \pm 6,5$	$14,9 \pm 7,2$	$51,3 \pm 7,9\#$	$47,8 \pm 10,6\#$
слизове	$80,6 \pm 6,5$	$85,1 \pm 10,4$	$43,5 \pm 7,8\#$	$33,7 \pm 10,4\#$
слизово-гнійне	$0,0 \pm 7,9$	$0,0 \pm 10,6$	$5,2 \pm 5,2$	$18,5 \pm 4,2^*$
гнійне	$0,0 \pm 4,1$	$0,0 \pm 4,3$	$0,0 \pm 9,0$	$0,0 \pm 15,7$
з домішками крові	$3,4 \pm 2,4$	$0,0 \pm 15,7$	$0,0 \pm 9,0$	$0,0 \pm 15,7$
Обмеження активності, % хворих	$87,8 \pm 5,2$	$83,3 \pm 8,8$	$3,8 \pm 4,7\#$	$4,3 \pm 4,3\#$
Сатурація крові (SaO ₂ , %)	$95,9 \pm 0,5$	$95,3 \pm 0,6$	$98,3 \pm 0,1\#$	$97,8 \pm 0,3\#$
Денні симптоми, епізодів на добу	$6,8 \pm 0,4$	$7,0 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,2\#$	$2,5 \pm 0,2\#^*$
Нічні симптоми та/або пробудження з приводу БА, епізодів на добу	$2,4 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,1\#$	$1,6 \pm 0,2\#$
Застосування бронхолітиків за потребою (доз на добу)	$6,4 \pm 0,6$	$7,0 \pm 0,5$	$1,6 \pm 0,3\#$	$2,5 \pm 0,3\#^*$

Примітки:

1. # – відмінність показників у групі порівняно із візитом 1 статистично значима ($p \leq 0,05$);

2. * – відмінність показників у порівнянні із основною групою статистично значима ($p < 0,05$).

У пацієнтів основної групи позитивна динаміка показників відбувалась достовірно швидше ніж в контрольній групі. Так, відсоток пацієнтів, яких турбував лише помірний кашель, складав ($10,6 \pm 5,6$) % в I групі і ($18,0 \pm 7,2$) % в II групі ($p < 0,05$). Слизово-гнійне мокротиння зберігалось у ($5,2 \pm 5,2$) % пацієнтів I групи та ($18,5 \pm 4,2$) % пацієнтів II групи ($p < 0,05$). Денні симптоми БА частіше турбували пацієнтів II групи – ($2,5 \pm 0,2$) епізодів на добу і рідше – пацієнтів I групи – ($1,6 \pm 0,2$) епізодів на добу ($p < 0,05$). У пацієнтів контрольної групи частіше виникала потреба у застосуванні

бронхолітиків – $(2,5 \pm 0,3)$ доз на добу у порівнянні із основною групою – $(1,6 \pm 0,3)$ доз на добу, $p < 0,05$.

Дані, отримані на візиті 3, свідчать про те, що проведена терапія в обох групах сприяла значному покращенню перебігу інфекційного загострення БА, однак у пацієнтів основної групи відповідь на терапію була більш швидкою. Тривалість симптомів інтоксикації в основній групі була на 2,6 дня коротшою і становила $(5,6 \pm 0,2)$ днів, тоді як в контрольній – $(8,2 \pm 0,2)$ днів, $p < 0,05$. Також у пацієнтів основної групи у порівнянні із контрольною на 23,1 % рідше спостерігались ускладнення, пов'язані із приєднанням бактеріальної інфекції: останні виникли у 3 $(7,3 \pm 4,1 \%)$ пацієнтів основної та у 7 $(30,4 \pm 9,6 \%)$ хворих контрольної групи ($p < 0,05$).

Таким чином, поєднання терапії інфекційного загострення БА згідно діючих стандартів та інгаляційної терапії антисептичним розчином декаметоксину сприяло більш швидкому усуненню проявів інтоксикації і клінічних симптомів загострення БА, що підвищувало ефективність терапії інфекційного загострення БА в цілому.

Позитивна динаміка показників, що вивчались, продовжувалась і після закінчення лікування – на 18–20-ту добу від початку спостереження (візит 4). Основні симптоми інтоксикації зникали в обох групах. В цей період показники інтоксикаційного синдрому у хворих I і II груп не відрізнялися між собою (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Динаміка інтоксикаційного синдрому у пацієнтів з інфекційним загостренням БА (візит 1, 4), % хворих ($M \pm m$)

Показники	Візит 1		Візит 4	
	основна (n = 41)	контрольна (n = 23)	основна (n = 41)	контрольна (n = 23)
1	2	3	4	5
Слабкість	$83,8 \pm 5,2$	$78,3 \pm 8,8$	$12,2 \pm 5,2\#$	$13,0 \pm 7,2\#$

Продовження табл. 5.5

1	2	3	4	5
Температура: < 37 ° С 37 ° С – 38 ° С > 38 ° С	4,9 ± 3,4 82,9 ± 5,9 12,2 ± 5,2	4,3 ± 4,3 82,7 ± 8,1 13,0 ± 7,2	100,0 ± 4,1# 0,0 ± 4,1# 0,0 ± 9,0#	100,0 ± 15,7# 0,0 ± 15,7# 0,0 ± 15,7
ЧСС (за 1 хв): 60–90 тахікардія (100–120) тахікардія (> 120) брадикардія (< 60)	14,7 ± 5,6 82,9 ± 5,2 0,0 ± 9,0 2,4 ± 2,4	17,4 ± 8,1 82,6 ± 8,1 0,0 ± 15,7 0,0 ± 15,7	95,1 ± 3,4# 4,9 ± 3,4# 0,0 ± 9,0 0,0 ± 9,0	95,7 ± 4,3# 4,3 ± 4,3# 0,0 ± 15,7 0,0 ± 15,7
Рясне потовиділення	90,2 ± 4,7	83,9 ± 9,4	0,0 ± 3,4#	0,0 ± 15,7#
Суглобові та м'язові болі	46,3 ± 7,9	38,8 ± 10,2	0,0 ± 2,4#	0,0 ± 15,7#
Головний біль	63,4 ± 7,6	54,2 ± 10,6	9,2 ± 5,2#	13,0 ± 7,2#
Світлобоязнь	22,0 ± 6,5	17,4 ± 8,1	0,0 ± 9,0	0,0 ± 15,7

Примітка. # – відмінність показників у групі порівняно із візитом 1 статистично значима ($p \leq 0,05$).

При аналізі клінічних симптомів інфекційного загострення БА в обох групах відмічено достовірне покращення за усіма показниками (табл. 5.6). При цьому денні симптоми рідше спостерігалися у хворих I групи – ($0,7 \pm 0,1$) епізодів на добу, ніж у хворих II групи – ($1,2 \pm 0,2$) епізодів на добу ($p < 0,05$).

Таблиця 5.6

**Клінічні характеристики перебігу загострення БА у хворих
досліджуваних груп (візит 1, 4), ($M \pm m$)**

Показники	Візит 1		Візит 4	
	основна (n = 41)	контроль- на (n = 23)	основна (n = 41)	контроль- на (n = 23)
1	2	3	4	5
Задихка, % хворих: відсутня при звичайному фізичному навантаженні при незначному фізичному навантаженні в стані спокою	3,5 ± 9,0 24,5 ± 7,5 65,9 ± 7,5 6,1 ± 5,2	0,0 ± 15,7 24,1 ± 9,4 63,6 ± 9,8 7,3 ± 4,3	93,8 ± 5,2# 6,2 ± 5,2# 0,0 ± 9,0# 0,0 ± 9,0#	91,3 ± 6,0# 8,3 ± 6,0 0,0 ± 15,7# 0,0 ± 15,7#

Продовження табл. 5.6

1	2	3	4	5
Кашель, % хворих:				
відсутній	$10,4 \pm 2,4$	$0,0 \pm 15,7$	$78,3 \pm 7,4\#$	$73,9 \pm 9,4\#$
незначний	$14,5 \pm 6,3$	$17,4 \pm 8,1$	$21,7 \pm 7,4$	$26,1 \pm 9,4$
помірно виражений	$63,7 \pm 7,9$	$69,6 \pm 9,8$	$0,0 \pm 9,0\#$	$0,0 \pm 15,7\#$
сильний	$11,4 \pm 6,8$	$13,0 \pm 7,2$	$0,0 \pm 9,0\#$	$0,0 \pm 15,7$
Кількість мокротиння, % хворих:				
відсутня	$16,0 \pm 6,5$	$14,9 \pm 7,2$	$92,2 \pm 4,7\#$	$93,7 \pm 6,0\#$
< 30 мл	$41,7 \pm 7,4$	$46,0 \pm 10,6$	$7,8 \pm 4,7\#$	$6,3 \pm 6,0\#$
30–50 мл	$37,5 \pm 7,8$	$39,1 \pm 10,4;$	$0,0 \pm 9,0\#$	$0,0 \pm 15,7\#$
50–100 мл	$4,9 \pm 3,4$	$0,0 \pm 15,7$	$0,0 \pm 9,0$	$0,0 \pm 15,7$
Характер мокротиння, % хворих:				
відсутнє	$16,0 \pm 6,5$	$14,9 \pm 7,2$	$92,2 \pm 4,7\#$	$93,7 \pm 4,3\#$
слизове	$80,6 \pm 6,5$	$85,1 \pm 10,4$	$7,8 \pm 4,6\#$	$4,3 \pm 4,3\#$
слизово-гнійне	$0,0 \pm 7,9$	$0,0 \pm 10,6$	$0,0 \pm 9,0\#$	$2,0 \pm 15,7\#$
гнійне	$0,0 \pm 4,1$	$0,0 \pm 4,3$	$0,0 \pm 9,0$	$0,0 \pm 15,7$
з домішками крові	$3,4 \pm 2,4$	$0,0 \pm 15,79$	$0,0 \pm 9,0$	$0,0 \pm 15,7$
Обмеження активності, % хворих	$87,8 \pm 5,2$	$83,3 \pm 8,8$	$0,0 \pm 9,0\#$	$0,0 \pm 15,7\#$
SaO ₂ , %	$95,9 \pm 0,5$	$95,3 \pm 0,6$	$98,7 \pm 0,1\#$	$98,0 \pm 0,2\#$
Денні симптоми, епізодів на добу	$6,8 \pm 0,4$	$7,0 \pm 0,4$	$0,7 \pm 0,1\#$	$1,2 \pm 0,2\#*$
Нічні симптоми та/або пробудження з приводу БА, епізодів на добу	$2,4 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,3$	$0,5 \pm 0,1\#$	$0,6 \pm 0,1\#$
Застосування бронхолітиків за потребою (доз на добу)	$8,4 \pm 0,6$	$7,9 \pm 0,5$	$0,7 \pm 0,2\#$	$1,2 \pm 0,2\#$

Примітки:

1. # – відмінність показників у групі порівняно із візитом 1 статистично значима ($p \leq 0,05$);
2. * – відмінність показників у порівнянні із основною групою статистично значима ($p < 0,05$).

Позитивна динаміка клінічних симптомів на всіх візитах підтверджувалась даними показників спірометрії та пікфлоуметрії (ПОШвид.).

Усім пацієнтам на візитах 1, 2 і 3 проводили дослідження ФЗД (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Динаміка ФЗД у хворих досліджуваних груп, ($M \pm m$)

Показники	Візит 1		Візит 2		Візит 3	
	основ- на (n = 41)	конт- рольна (n = 23)	основ- на (n = 41)	конт- рольна (n = 23)	основ- на (n = 41)	конт- рольна (n = 23)
FEV ₁ , % від належного	66,8 ± 2,4	64,9 ± 2,7	74,6 ± 2,6#	76,4 ± 2,2#	81,6 ± 2,5#	77,9 ± 2,3#
Ранкова ПОШвид., л/хв	236,6 ± 13,2	230,9 ± 14,5	254,0 ± 14,1	249,0 ± 15,3	302,7 ± 13,8#	293,5 ± 15,1#
Вечірня ПОШвид., л/хв	265,4 ± 14,9	266,4 ± 15,4	268,6 ± 16,8	270,6 ± 13,8	289,3 ± 13,6	290 ± 15,1
Добова варіабельність ПОШвид., %	32,9 ± 4,9	33,1 ± 2,7	26,1 ± 2,0	27,6 ± 2,4	18,0 ± 1,8	20,3 ± 2,0
Приріст проби із бронхолітиком, %	15,7 ± 2,0	16,4 ± 2,8	13,5 ± 2,4	14,1 ± 2,6	10,2 ± 1,8#	11,5 ± 2,7

Примітка. # – відмінність показників у групі порівняно із візитом 1 статистично достовірна ($p \leq 0,05$).

В I групі до початку лікування (візит 1) FEV₁ складав (66,8 ± 2,4) %, приріст в пробі з бронхолітиком – (15,7 ± 2,0) %. В II групі FEV₁ складав (64,9 ± 2,7) %, приріст в пробі із бронхолітиком – (16,4 ± 2,8) % ($p > 0,05$).

На 3-й день терапії (візит 2) спостерігали значне покращення ФЗД в обох групах. У порівнянні із початком лікування FEV₁ в основній групі збільшився з (66,8 ± 2,4) % до (74,6 ± 2,6) % ($p < 0,05$), а приріст в пробі з бронхолітиком зменшився до (13,5 ± 2,4) %. В контрольній групі FEV₁ збільшився з (64,9 ± 2,7) % до (76,4 ± 2,2) % ($p < 0,05$), а приріст в пробі із бронхолітиком зменшився до (14,1 ± 2,6) %.

У порівнянні із візитом 1 на 7–10-ту добу терапії (візит 3) в основній групі відмічено достовірне збільшення FEV₁ з $(66,8 \pm 2,4) \%$ до $(81,6 \pm 2,5) \%$ ($p < 0,05$), а приріст в пробі із бронхолітиком зменшився до $(10,2 \pm 1,8) \%$. У контрольній групі також відмічено збільшення FEV₁ з $(64,9 \pm 2,7) \%$ до $(77,9 \pm 2,3) \%$ ($p < 0,05$), а приріст в пробі із бронхолітиком зменшився до $(11,5 \pm 2,7) \%$. Порівнюючи I та II групи відмічена більш виражена тенденція до збільшення FEV₁ в I групі – $(81,6 \pm 2,5) \%$ проти $(77,9 \pm 2,3) \%$ відповідно ($p > 0,05$).

Отримані результати дослідження свідчать, що проведена терапія в обох групах хворих сприяла значному покращенню перебігу інфекційного загострення БА, однак у пацієнтів основної групи відповідь на терапію була більш швидкою. Тривалість симптомів інтоксикації в основній групі була на 2,6 дня коротшою і становила $(5,6 \pm 0,2)$ діб, тоді як у контрольній – $(8,2 \pm 0,2)$ діб, $p < 0,05$. Також у пацієнтів основної групи у порівнянні із контрольною на 23,1 % рідше виникали ускладнення, пов'язані із приєднанням бактеріальної інфекції, які виявлялись у 3 $(7,3 \pm 4,1 \%)$ пацієнтів основної групи та у 7 $(30,4 \pm 9,6 \%)$ хворих контрольної групи ($p < 0,05$).

На візитах 3 і 4 у хворих з інфекційним загостренням БА проведено оцінку ефективності обох режимів лікування. Враховувались дані оцінки ефективності лікування як лікарем, так і пацієнтом (табл. 5.8 – 5.9).

Таблиця 5.8

Оцінка ефективності комплексного лікування хворих з інфекційним загостренням БА I групи

Оцінка пацієнтом			Оцінка лікарем	
Показник ефективності лікування	абс.	%	абс.	%
Ефективне	38	$92,7 \pm 4,1$	38	$92,7 \pm 4,1$
Не ефективне	3	$7,3 \pm 4,1$	3	$7,3 \pm 4,1$
Всього оцінок	41	100	41	100

Таблиця 5.9

Оцінка ефективності комплексного лікування хворих з інфекційним загостренням БА II групи.

Оцінка пацієнтом			Оцінка лікарем	
Показник ефективності лікування	абс.	%	абс.	%
Ефективне	16	$69,6 \pm 9,6$	16	$69,6 \pm 9,6$
Не ефективне	7	$30,4 \pm 9,6$	7	$30,4 \pm 9,6$
Всього оцінок	23	100	23	100

У I групі у $(92,7 \pm 4,1) \%$, а в II групі – у $(69,6 \pm 9,6) \%$ випадків стан хворих значно покращився. Ефективність комплексного лікування із застосуванням інгаляцій $0,02 \%$ розчину декаметоксину була оцінена позитивно як лікарем, так і пацієнтами. При цьому лікарем відзначено більш ранню, ніж в контрольній групі, позитивну динаміку симптомів інтоксикації, клінічних симптомів БА, а також функціональних показників за обраними методами досліджень. Проте у 3 $(7,3 \pm 4,1 \%)$ пацієнтів I групи і у 7 $(30,4 \pm 9,6 \%)$ хворих II групи лікування виявилось не ефективним – хоча стан хворих покращився, однак лікарем були діагностовані бактеріальні ускладнення (не було визначено позитивної динаміки більшості показників інтоксикаційного синдрому, клінічних симптомів загострення БА, а також функціональних показників). Цій категорії хворих було додатково призначено системну антибактеріальну терапію.

Таким чином, додаткове призначення до комплексної терапії інфекційного загострення БА (згідно діючих стандартів лікування) інгаляційної терапії розчином антисептика декаметоксину сприяло більш швидкому усуненню проявів інтоксикації, клінічних симптомів загострення БА, покращенню показників ФЗД, ПОШвид., ніж при лікуванні лише стандартною інгаляційною терапією. При цьому за умови застосування розчину декаметоксину менша кількість хворих потребувала призначення

системної антибактеріальної терапії, що на 23,1 % підвищувало ефективність терапії інфекційного загострення БА.

Таким чином, застосування 10-добового інгаляційного курсу 0,02 % розчину декаметоксину в комплексній терапії хворих з інфекційним загостренням БА сприяло досягненню контролю над захворюванням у 93 % хворих, що на 23,1 % перевищує ефективність лікування лише стандартною інгаляційною терапією.

Як приклад ефективності запропонованого способу лікування інфекційного загострення БА наводимо опис 2-х клінічних прикладів.

Клінічний приклад №1 (стандартне лікування загострення БА).

Хворий В., 1953 року народження знаходився на лікуванні у відділенні технологій і лікування неспецифічних захворювань легень Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» з 29.10.2013. по 15.11.13 рр.з приводу інфекційного загострення БА (історія хвороби № 6236).

Поступив із скаргами на загальну слабкість, суглобові та м'язові болі, головний біль, ринорею, підвищення температури тіла до 38 ° С. Турбували помірно виражений кашель з виділенням до 30 мл слизового мокротиння, задишка, що з'являлась при незначному фізичному навантаженні. Хворий відмічав збільшення частоти денних і нічних симптомів БА та потреби в інгаляції скоропомічних бронхолітиків. Денні симптоми – до 7 разів на день протягом останніх 3-х днів, нічні симптоми – до 2-3 разів за ніч за останні 2 ночі, застосування бронхолітиків за потребою – 6–8 доз на добу.

Зі слів хворого, за шість днів до госпіталізації був контакт із хворим на ГРВІ та переохолодження. Перші ознаки інфекційного загострення БА з'явилися три дні тому, з приводу яких до лікаря не звертався та терапію не отримувал.

З анамнезу відомо, що перші симптоми БА з'явилися 5 років тому. Діагноз бронхіальна астма, персистуюча, середньої тяжкості встановлено тоді

ж. В якості базисної терапії отримував Серетид (флутиказону пропіонат 250 мкг у поєднанні із салметеролом у дозі 25 мкг) у дозі – 1 вдих два рази на добу, сальбутамол – за потребою.

Об'єктивно: на час огляду загальний стан середнього ступеня тяжкості. Визначається гіперемія кон'юнктив, м'якого піднебіння та задньої стінки глотки. Допоміжна мускулатура приймала участь у диханні. Аускультативно у хворого вислуховувались дифузні сухі хрипи, які посилювались при форсованому видиху. Перкуторно змін не виявлено. ЧД – 24 за хв, SaO₂ – 97 %. Серцеві тони звучні, ритмічні, ЧСС – 110 ударів на хвилину. Змін з боку інших органів та систем не виявлено.

Хворому проведено комплексне клініко-функціональне та лабораторне обстеження. При дослідженні ФЗД виявили зниження FEV₁ до 61,2 % від належного, приріст в пробі з бронхолітиком (сальбутамол 400 мкг) склав 15,8 %. За даними тесту контролю астми визначався неконтрольований перебіг захворювання (результат АСТ – 14 балів). Діагноз клінічний: Бронхіальна астма, персистуюча, середньої тяжкості, неконтрольований перебіг, середньої тяжкості загострення.

Хворому було посилено інгаляційну протизапальну терапію відповідно тяжкості загострення БА. Призначено Серетид (флутиказону пропіонат 250 мкг у поєднанні із салметеролом у дозі 25 мкг) у дозі – два вдихи два рази на добу та інгаляції сальбутамолу за потребою. Додатково призначено лазолван 2,0 мл внутрішньом'язево впродовж 7 днів.

На 4-ту добу лікування у пацієнта зберігалось підвищення температури тіла понад 37,0 ° С, посилився кашель та збільшилось виділення мокротиння, яке поступово набуло слизово-гнійного характеру.

Об'єктивно загальний стан середньої тяжкості, свідомість не порушена, хворий збуджений. Аускультативно вислуховувались дифузні сухі хрипи. Перкуторно змін не виявлено. ЧД – 24 за хв, SaO₂ – 97 %. Серцеві тони звучні, ритмічні, ЧСС – 110 ударів на хвилину. Покращення клінічних симптомів інфекційного загострення БА не спостерігалось. Денні симптоми

БА виникали до 5 раз на день, нічні симптоми – до 1 разу за ніч. Потреба у застосуванні бронхолітиків невідкладної допомоги – до 6 разів на день.

При дослідженні ФЗД також не було виявлено значного покращення. Відмічено зниження FEV₁ до 65,1 % від належного, приріст в пробі з бронхолітиком (сальбутамол 400 мкг) склав 15,0 %. Вказані симптоми свідчили про приєднання бактеріальної інфекції і потребували додаткового призначення системної антибактеріальної терапії. Було рекомендовано продовжити терапію загострення БА та додатково призначено левофлоксацин по 500 мг двічі на добу внутрішньовенно протягом 7 діб.

На третьому візиті (десятий день терапії), у порівнянні із першим візитом стан хворого суттєво покращився, однак продовжувала турбувати субфебрильна температура та помірний кашель із виділенням слизово-гнійного харкотиння. При аналізі клінічних симптомів інфекційного загострення БА також відмічено значне покращення у порівнянні з першим візитом. Кількість денних симптомів БА зменшились до 3 разів на день, нічних симптомів – до 1 разу за ніч. Потреба у застосуванні бронхолітиків невідкладної допомоги – до 3 доз на добу.

Об'єктивно: загальний стан задовільний, свідомість не порушена, розмова реченнями. Учасі у диханні допоміжної мускулатури не виявлено. Аускультативно вислуховували везикулярне дихання, дифузні сухі хрипи при форсованому видосі. Перкуторно змін не виявлено. ЧД – 18 за хв, SaO₂ – 99 %. Серцеві тони звучні, ритмічні, ЧСС – 100 ударів на хвилину. З боку інших органів та систем – без особливостей.

При дослідженні ФЗД виявлено, що FEV₁ зріс до 74,1 % від належного, а приріст в пробі з бронхолітиком зменшився до 12,1%.

В процесі лікування порушень прихильності до лікування не відмічено. Лікування добре переносилося хворим.

На четвертому візиті (20-та доба від початку спостереження) загальний стан хворого – задовільний, температура тіла – 36,6 0 С. Хворий закінчив

приймати курс системної антибактеріальної терапії. Побічних ефектів лікування не виявлено.

Аускультативно вислуховується везикулярне дихання з поодинокими сухими хрипами на форсованому видосі. Перкуторно змін не виявлено. ЧД – 16 за хв, SaO₂ – 99 %. Серцеві тони звучні, ритмічні, ЧСС – 78 ударів на хвилину. З боку інших органів та систем патології не виявлено.

Хворому рекомендовано продовжити призначену базисну терапію БА.

Таким чином, у даному клінічному випадку, лікування хворого з інфекційним загостренням БА шляхом посилення базисної інгаляційної протизапальної терапії призвело до приєднання бактеріальної інфекції та необхідності призначення системної антибактеріальної терапії.

Клінічний приклад №2 (застосування 0,02 % розчину декаметоксину у вигляді інгаляцій в комплексній терапії хворого з інфекційним загостренням БА).

Хворий В., 1955 року народження знаходився на лікуванні у відділенні технологій і лікування неспецифічних захворювань легень Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» з 19.04.2013 по 08.05.2013 рр. з приводу інфекційного загострення БА (історія хвороби № 2070).

Поступив із скаргами на загальну слабкість, рясне потовиділення, суглобові та м'язові болі, головний біль, ринорею, підвищення температури тіла понад 38 ° С. Турбували задишка, що з'являлась при незначному фізичному навантаженні, помірно виражений кашель з виділенням слизового мокротиння. Хворий відмітив збільшення частоти денних і нічних симптомів БА та потреби в інгаляції бронхолітиків короткої дії. Денні симптоми – до 6 разів на день виникали протягом останніх 3-х діб, нічні симптоми – до 2 разів за ніч, застосування бронхолітиків за потребою – 6–8 доз на добу.

Зі слів хворого, за три доби до госпіталізації був контакт із хворим на ГРВІ та переохолодження. Перші ознаки інфекційного загострення БА

з'явилися дві доби тому, з приводу яких до лікаря не звертався та терапію не отримував.

З анамнезу відомо, що перші симптоми БА з'явилися 5 років тому. Діагноз бронхіальна астма встановлено три роки тому. В якості базисної терапії отримував Серетид (флутиказону пропіонат 250 мкг у поєднанні із салметеролом у дозі 25 мкг) у дозі – 1 вдих два рази на добу, сальбутамол за потребою.

Об'єктивно: на час огляду загальний стан середнього ступеня тяжкості, хворий збуджений. Визначаються гіперемія кон'юнктив, м'якого піднебіння та задньої стінки глотки. Допоміжна мускулатура приймає участь у диханні. Аускультативно вислуховується везикулярне дихання, дифузні сухі хрипи білатерально, які посилювались при форсованому видиху. Перкуторно змін не виявлено. ЧД – 22 за хв, SaO₂ – 98 %. Серцеві тони звучні, ритмічні, ЧСС – 110 ударів на хвилину. Змін з боку інших органів та систем не виявлено.

Хворому проведено комплексне клініко-функціональне та лабораторне обстеження. При дослідженні ФЗД виявили зниження FEV₁ до 55,8 % від належного, приріст в пробі з бронхолітиком (сальбутамол 400 мкг) склав 16,1 %. За даними тесту контролю астми, визначався неконтрольований перебіг захворювання (результат АСТ – 14 балів). Діагноз клінічний: Бронхіальна астма, персистуюча, середньої тяжкості, неконтрольований перебіг, середньої тяжкості загострення.

Хворому було посилено інгаляційну протизапальну терапію відповідно тяжкості загострення БА. Призначено Серетид (флутиказону пропіонат 250 мкг у поєднанні із салметеролом у дозі 25 мкг) у дозі – два вдихи два рази на добу та інгаляції сальбутамолу за потребою. В складі комплексної терапії призначено інгаляції декаметоксину по 4 мл інгаляційно (через небулайзер) двічі на добу протягом 10 днів. Додатково призначено лазолван 2,0 мл внутрішньом'язево впродовж 7 днів.

На другому візиті (третій день терапії) стан хворого покращився, значно зменшились ознаки інтоксикаційного синдрому. Хворого більше не турбували

рясне потовиділення, суглобові та м'язеві болі. Однак залишалась субфебрильна температура та головний біль.

При аналізі клінічних симптомів інфекційного загострення БА також відмічено покращення. Зменшились задишка та кашель, кількість денних симптомів БА зменшились до 3 разів на день. Нічні симптоми – до 1 разу за ніч. Потреба у застосуванні бронхолітиків невідкладної допомоги – до 3 разів на день.

Об'єктивно: загальний стан хворого середньої тяжкості, свідомість не порушена. Допоміжна мускулатура участі у диханні не приймає. Аускультативно вислуховувались дифузні сухі хрипи. Перкуторно змін не виявлено. ЧД – 20 за хв, SaO₂ – 99 %. Серцеві тони звучні, ритмічні, ЧСС – 100 ударів на хвилину. З боку інших органів та систем – патології не виявлено. При дослідженні ФЗД виявлено, що FEV₁ збільшився до 72,1 % від належного, а приріст в пробі з бронхолітиком зменшився до 14,0 %.

Побічних реакцій при проведенні комплексної терапії із застосуванням 0,02 % розчину декаметоксину у вигляді інгаляцій не виявлено. Рекомендовано продовжити призначену терапію.

На третьому візиті (десятий день терапії), у порівнянні із першим візитом, стан хворого суттєво покращився. У пацієнта нормалізувалась температура тіла, зникли ознаки інтоксикаційного синдрому. При аналізі клінічних симптомів інфекційного загострення БА також відмічено значне покращення у порівнянні з першим візитом. Пацієнта турбували незначний кашель та задишка. Кількість денних симптомів БА зменшились до 1 разу на день, нічних симптомів – до 1 разу за ніч, потреба у застосуванні бронхолітиків невідкладної допомоги – до 2 доз на добу.

Об'єктивно загальний стан хворого задовільний, свідомість не порушена. Участь у диханні допоміжної мускулатури не виявлено. Аускультативно вислуховували везикулярне дихання, поодинокі сухі хрипи при форсованому видосі. Перкуторно змін не виявлено. ЧД – 18 за хв, SaO₂ –

99 %. Серцеві тони звучні, ритмічні, ЧСС – 88 ударів на хвилину. З боку інших органів та систем змін не виявлено.

При дослідженні ФЗД виявлено, що FEV₁ зріс до 81,1 % від належного, а приріст в пробі з бронхолітиком зменшився до 10,1%.

В процесі проводимої терапії порушень прихильності до лікування не відмічено. Комплексна терапія добре переносилася хворим.

На четвертому візиті (20-та доба від початку спостереження) – стан хворого задовільний. Скарг не має. Аускультативно вислуховується везикулярне дихання з поодинокими сухими хрипами на форсованому видосі. Перкуторно – патологічних змін не виявлено. ЧД – 16 за хв, SaO₂ – 99 %. Серцеві тони звучні, ритмічні, ЧСС – 78 ударів на хвилину. Інші органи та системи без особливостей.

Хворий закінчив курс комплексної терапії із застосуванням 0,02 % розчину декаметоксину у вигляді інгаляцій. Побічних ефектів лікування не виявлено на жодному із візитів. Рекомендовано продовжити базисну терапію БА.

Таким чином, у даному клінічному випадку додаткове призначення до інгаляційної терапії інфекційного загострення БА (згідно діючих стандартів лікування) інгаляційної терапії розчином антисептика декаметоксину сприяло більш швидкому усуненню проявів інтоксикації, клінічних симптомів загострення БА, покращенню показників ФЗД ніж у хворого при лікуванні лише стандартною інгаляційною терапією. Застосування 0,02 % розчину декаметоксину у вигляді інгаляцій запобігало виникненню бактеріальних ускладнень та необхідності додаткового застосування системної антибактеріальної терапії.

Матеріал, що представлений у розділі 5, висвітлений у публікаціях:

1. Гуменюк, Н. И. Оценка клинической эффективности применения ингаляционного антисептика у пациентов с инфекционным обострением бронхиальной астмы [Текст] / Н. И. Гуменюк, С. И. Панчук // Новый день в медицине. – 2014. – № 1 (5). – С. 54–57.

2. Гуменюк, М. І. Ефективність декаметоксину в комплексній терапії інфекційного загострення бронхіальної астми / М. І. Гуменюк, С. І. Фадєєва, О. В. Денисова // Астма та алергія. – 2016. – № 2. – С. 45–49. *Здобувачем здійснені відбір та обстеження пацієнтів, статистична обробка даних, підготовка статті до друку.*

3. Панчук, С. І. Безпечність та ефективність небулайзерної терапії декаметоксином у хворих на бронхіальну астму [Текст]: тези доповідей / С. І. Панчук // Матеріали 6-го Британсько-Українського Симпозіуму «Новітні тенденції в сучасній анестезіології та інтенсивній терапії – акцент на проблемах безпеки пацієнта та моніторингу». – Київ, 2014. – С. 38–39.

4. Gumeniuk, M. Decamethoxine efficiency in the treatment of infectious exacerbation of asthma [Text] / M. Gumeniuk, S. Panchuk // ERS : annual Congress. – Munich, 2014. – P. 315.

РОЗДІЛ 6

ОЦІНКА ПЕРЕНОСИМОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ 10-ДОБОВОГО КУРСУ ІНГАЛЯЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ 0,02 % РОЗЧИНОМ ДЕКАМЕТОКСИНУ У ПАЦІЄНТІВ З ІНФЕКЦІЙНИМ ЗАГОСТРЕННЯМ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

Оцінку переносимості інгаляцій 0,02 % розчину декаметоксину проводили в 2 етапи. Спочатку досліджували вплив інгаляцій декаметоксину на показники функції зовнішнього дихання у хворих з інфекційним загостренням бронхіальної астми (див. розділ 4), а потім – переносимість комплексної терапії із застосуванням 10-добового курсу інгаляційної терапії 0,02 % розчином декаметоксину у пацієнтів з інфекційним загостренням бронхіальної астми.

Результати, отримані в розділі 4, довели, що інгаляції 0,02 % розчину антисептика декаметоксину не чинять негативного впливу на функцію зовнішнього дихання, що стало підставою для проведення подальшого дослідження.

Переносимість комплексного лікування загострення БА із застосуванням 10-добового курсу інгаляційної терапії 0,02 % розчином декаметоксину оцінювалась на візитах 2 і 3. Проводилась комплексна оцінка комплаєнсу, наявності побічних ефектів і переносимості лікування. Проведено ретельний аналіз скарг і об'єктивних змін, які виникали у пацієнтів основної групи протягом 10-добової терапії, а на візиті 4 оцінювали можливі віддалені наслідки проведеного комплексного лікування.

В процесі лікування порушень комплаєнсу не відмічено. Оцінка переносимості комплексного лікування проводилась як лікарем, так і пацієнтом. Лікарем відслідковувались клінічні ознаки побічних ефектів, аналізувались результати досліджуваних клінічних і функціональних

показників. Оцінка переносимості лікування лікарем і пацієнтом представлена в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

**Оцінка переносимості комплексного лікування хворими з
інфекційним загостренням БА**

Оцінка пацієнтом			Оцінка лікарем	
Показник переносимості лікування	абс.	%	абс.	%
Дуже добра переносимість	38	$92,7 \pm 4,1$	38	$92,7 \pm 4,1$
Добра переносимість	2	$4,9 \pm 3,4$	3	$7,3 \pm 4,1$
Погана переносимість	1	$2,4 \pm 2,4$	0	$0,0 \pm 9,0$
Дуже погана переносимість	0	$0,0 \pm 9,0$	0	$0,0 \pm 9,0$
Всього оцінок	41	100	41	100

Примітка. Статистично значимих відмінностей в оцінці ефективності лікування між лікарем і пацієнтом не виявлено.

Комплексна терапія добре переносилася хворими. Небажані ефекти у вигляді відчуття жару за грудиною та гіперсалівації, які виникли під час інгаляції декаметоксину, турбували лише одного пацієнта. Вказані ефекти зникали самостійно після інгаляції та не потребували відміни препарату. Під час проведення дослідження не було відмічено жодного випадку бронхоспазму або алергійної реакції.

На візиті 4 ніяких несприятливих віддалених наслідків проведеного комплексного лікування не спостерігалось у жодного хворого.

Переносимість лікування як добра була оцінена 2 ($4,9 \pm 3,4$ %) пацієнтами та як дуже добра – 38 ($92,7 \pm 4,1$ %). Лікарем-дослідником переносимість лікування оцінена як добра – в 3 ($7,3 \pm 4,1$ %) випадках і як

дуже добра – в 38 ($92,7 \pm 4,1$ %).

Таким чином, 10-добова небулайзерна терапія 0,02 % розчином декаметоксину добре переносилась пацієнтами з інфекційним загостренням БА і не супроводжувалась розвитком побічних ефектів.

В результаті виконання роботи розроблена нова технологія лікування хворих з інфекційним загостренням БА шляхом додаткового призначення 10-добового інгаляційного курсу 0,02 % розчину декаметоксину до стандартної терапії загострення БА, що дозволило підвищити ефективність лікування на 23,1 %.

Матеріал, що представлений у розділі 6, висвітлений у публікаціях:

1. Панчук, С. І. Безпечність та ефективність небулайзерної терапії декаметоксином у хворих на бронхіальну астму [Текст] / С. І. Панчук // Матеріали Шостого Британсько-Українського Симпозіуму «Новітні тенденції в сучасній анестезіології та інтенсивній терапії – акцент на проблемах безпеки пацієнта та моніторингу» // Київ. – 2014. – С. 38–39.

2. Гуменюк, М. І. Вплив інгаляції розчину антисептика декаметоксину на показники функції зовнішнього дихання у пацієнтів з інфекційним загостренням бронхіальної астми [Текст] / М. І. Гуменюк, С. І. Панчук, В. І. Ігнат'єва, О. В. Денисова // Астма та алергія. – 2015. – № 3 – С. 23–27.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Аналіз вітчизняних та закордонних статистичних даних доводить, що поширеність астми зростає як в нашій країні, так і в усьому світі. Неухильне зростання розповсюдженості захворювання, в тому числі у осіб молодого віку, збільшення кількості випадків з тяжким перебігом захворювання обумовлює велике навантаження на систему охорони здоров'я та несе суттєві економічні збитки.

Поширеність БА у різних країнах коливається від 1,0 до 16,0 % населення [7]. В Україні, за даними офіційної статистики, цей показник складає 488,8 хворих на 100 тис. дорослого населення, і щорічно БА вперше діагностується у близько 8 тис. осіб [54].

БА є хронічним запальним захворюванням, для якого характерні періодичні загострення. Будь-яке загострення астми, особливо тяжке, призводить до зниження функції легенів, яке часто зберігається тривалий час і далеко не завжди відновлюється до вихідного рівня, погіршуючи перебіг і прогноз захворювання [68, 87]. Часті загострення ведуть до прогресування захворювання, знижують якість життя і, в кінцевому підсумку, призводять пацієнтів з БА до інвалідизації. Тому, на думку більшості дослідників, зниження числа загострень є найбільш значимим і провідним завданням в терапії БА. Загострення БА може викликатися багатьма причинами, серед яких: контакт з алергеном; професійна шкідливість; швидка відміна гормональних препаратів; некоректна базисна терапія; неправильна гіпосенсибілізація; вірусна та бактеріальна інфекції.

Епідеміологічні та імунопатофізіологічні дослідження показують, що найбільш поширеною причиною загострення хвороби – в 80–85 % випадків у дітей та приблизно у 75 % дорослих – є гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ). Зв'язок між ГРВІ та загостренням БА доведена багатьма авторами [79, 84, 108, 127, 131]. Можна сказати, що респіраторній вірусній інфекції належить провідне місце серед причин загострення БА [108]. Більшість

загострень при БА пов'язана, зокрема з риновірусами, синцитіальними вірусами або аденовірусами, або ж вірусом грипу. У деяких фенотипів БА вірус-індуковані загострення є основною проблемою, незважаючи на адекватний контроль захворювання. Первинний дефект протівірусного імунного захисту при вірусній експозиції призводить до активації алергічного каскаду та розвитку загострення. Важливо, що вірусна інфекція не лише викликає загострення БА, а й значно ускладнює її перебіг [48, 131]. Одним із важливих компонентів патогенного впливу респіраторної вірусної інфекції є погіршення мукоциліарного кліренсу і полегшення просування бактерій в нижні відділи дихальних шляхів, а також пригнічення фагоцитарної активності альвеолярних макрофагів із блокадою внутрішньоклітинних бактерицидних процесів, в результаті чого створюються умови для приєднання бактеріальної інфекції та формування вірусно-бактеріальних асоціацій [83]. Це, безумовно, призводить до більш тяжкого перебігу загострень, зміни клінічної картини захворювання, посилення сенсibiliзації [78].

Таким чином, одним із пріоритетних завдань терапії загострень БА є ліквідація інфекційного чинника. У зв'язку із широким застосуванням антибіотиків, високою алергізацією до них населення, а також виникненням резистентних до антибіотиків штамів бактерій, зростає інтерес щодо антисептикотерапії інфекційного загострення БА. Але можливості використання антисептиків у хворих на БА вивчені недостатньо.

До невирішених питань належить і визначення оптимального шляху надходження препаратів в організм хворого на БА. На сьогодні використовують різні шляхи введення препаратів – пероральний, парентеральний та інгаляційний. Найбільшу перевагу має інгаляційний шлях. Він забезпечує виражену місцеву дію лікарських засобів в легенях, не спричиняє небажаної системної дії, прискорює позитивний ефект лікування та сприяє зниженню доз лікарських засобів [15].

Серед інгаляційних способів введення ліків на даний час найбільш ефективним є спосіб із використанням небулайзера, який дозволяє знизити дозу препарату, підвищити його ефективність, може застосовуватись в ситуаціях, коли тяжкість пацієнта, його вік або низька прихильність до лікування не дозволяють ефективно використовувати інші види інгаляторів [2]. Але ефективність і безпечність небулайзерної антимікробної терапії у хворих на БА вивчені не достатньо. Тому все вищезазначене стало підставою для виконання даної роботи, визначило мету та завдання дослідження.

Таким чином, основною метою даного дослідження було підвищити ефективність лікування інфекційного загострення бронхіальної астми шляхом включення в комплексну терапію антисептика декаметоксину у вигляді небулайзерних інгаляцій.

У приведеному дисертаційному дослідженні вирішувались наступні завдання:

1. Дослідити чутливість вірусних збудників інфекційних загострень бронхіальної астми до декаметоксину.
2. Дослідити чутливість бактеріальних збудників інфекційних загострень бронхіальної астми до декаметоксину.
3. Оцінити вплив інгаляцій 0,02 % розчину декаметоксину на показники функції зовнішнього дихання у хворих з інфекційним загостренням бронхіальної астми.
4. Вивчити клінічну ефективність та обґрунтувати доцільність включення 0,02 % розчину декаметоксину у вигляді інгаляцій в комплексну терапію інфекційного загострення бронхіальної астми.
5. Оцінити переносимість комплексної терапії із застосуванням 10-добового курсу небулайзерної терапії 0,02 % розчином декаметоксину у пацієнтів з інфекційним загостренням бронхіальної астми.

Поставлені завдання вирішувались за допомогою клінічних, біохімічних, вірусологічних бактеріологічних, інструментальних та статистичних методів дослідження.

Для вирішення поставлених завдань дослідження проводилось у три етапи.

На першому етапі аналізувалась чутливість вірусних і бактеріальних збудників інфекційного загострення БА до антисептичного розчину декаметоксину *in vitro*.

На другому етапі визначався вплив інгаляції декаметоксину на показники функції зовнішнього дихання у пацієнтів з інфекційним загостренням БА.

На третьому етапі проводилось вивчення клінічної ефективності та обґрунтування доцільності включення 0,02 % розчину декаметоксину у вигляді інгаляцій в комплексну терапію інфекційного загострення бронхіальної астми.

Дослідження цитотоксичної та віруліцидної дії 0,02 % розчину декаметоксину проводилось на кафедрі вірусології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України у відповідності до вимог Фармакологічного центру МОЗ України згідно до методичних рекомендацій [8, 9]. При проведенні досліджень були застосовані метод визначення цитотоксичності препаратів за дією на моношар клітин, визначення інгібуючої активності декаметоксину за ступенем зниження інфекційного титру вірусів у культурі клітин, визначення віруліцидної дії препарату контактним методом, критерії оцінки протівірусної та віруліцидної дії препарату у системах *in vitro*.

При дослідженні впливу 0,02 % розчину декаметоксину на основних збудників інфекційних загострень БА отримали наступні результати. Антисептичний розчин декаметоксин виявляє віруліцидну дію щодо вірусів грипу людини А(Н1N1) та А(Н3N2), повністю інактивуючи їх у вірусомісних рідинах в інфекційних титрах 3,0 та 4,5 ТЦД₅₀/0,1 мл відповідно при тривалості експозиції впродовж 5 хвилин і більше. Позитивні результати були одержані при аналогічному дослідженні віруліцидної дії декаметоксину з використанням іншого складного вірусу – ВВС.

Таким чином, встановлено, що стосовно складних тест-вірусів (зокрема грипу та ВВС) декаметоксин є ефективним дезінфікуючим засобом із вираженою віруліцидною дією. Механізм його віруліцидної дії, як поверхнево активної речовини, може реалізовуватись через руйнування ліпідного шару суперкапсидної оболонки вірусу, що походить із клітинної оболонки, модифікованої вірусспецифічними білками. Це не суперечить даним літератури, в яких вважається, що руйнування суперкапсидної оболонки складних вірусів може відбуватись за рахунок зміни поверхневого натягу на межі розділу фаз суперкапсидна оболонка вірусу – культуральна рідина [26, 63]. При клінічному застосуванні декаметоксину патогенез вірусної інфекції переривається у вхідних воротах інфекції за рахунок втрати здатності інактивованого декаметоксином вірусу до прикріплення і проникнення в чутливу клітину [25]. За показником віруліцидної дії стосовно не тільки до вірусів грипу, а й інших складних респіраторних вірусів, які сьогодні розглядають як тригери інфекційного загострення бронхіальної астми, декаметоксин є ефективним дезінфікуючим засобом.

На моделях простих вірусів, патогенних для людини (респіраторного аденовірусу та вірусу поліомієліту), показано, що декаметоксин не виявляє віруліцидної дії при дослідженні суспензійним методом за жодного режиму його застосування.

Таким чином, 0,02 % розчин декаметоксину є засобом з обмеженою віруліцидною дією. Проте подібні результати не применшують віруліцидного значення декаметоксину, адже, згідно даних літератури, найчастіше загострення БА викликають інші збудники – риновірус людини, респіраторно-синцитіальний вірус, вірус грипу, вірус парагрипу і коронавірус [105].

Антимікробну активність декаметоксину досліджували на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова з використанням його готового 0,02 % розчину (декасан, Юрія-Фарм). У якості препарату порівняння використовували 0,02 % розчин фурациліну, який давно використовується у

практиці лікування пульмонологічної патології [61]. Антимікробну активність антисептичних препаратів визначали за допомогою методу послідовних серійних розведень в рідкому поживному середовищі [10].

Дослідження чутливості бактеріальних збудників інфекційного загострення бронхіальної астми до декаметоксину показало, що усі досліджені бактеріальні збудники інфекційних загострень БА мають значно вищий рівень чутливості до декаметоксину, ніж до препарату порівняння (фурациліну). Так, бактерицидна активність декаметоксину стосовно *S. aureus* і *S. epidermidis* виявилась у 4–5 разів вищою, ніж у фурациліну, стосовно *H. influenzae* – у 16 разів вищою, а щодо *S. pneumoniae* бактерицидна активність декаметоксину виявилась у 43 рази вищою.

В умовах практичного застосування інгаляційних антисептиків ефективність визначається не лише дієвою концентрацією препаратів, а і тривалістю експозиції, необхідної для досягнення сануючого ефекту. Адже при нанесенні на слизові оболонки, частина препарату видаляється за рахунок в'ійчастого епітелію. Крива відмирання популяції *S. epidermidis* показала, що уже через 5 хв. після внесення суспензії мікроорганізмів у декаметоксин життєздатні стафілококи не виявляються. А у 0,02 % розчині фурациліну кількість життєздатних клітин *S. epidermidis* залишалась однаковою протягом години контакту.

K. pneumoniae виявились більш витривалими до впливу антисептиків. Однак у розчині фурациліну зменшення кількості цих мікроорганізмів (у 1,8 рази) було досягнуто лише через дві години експозиції, тоді як такий самий ефект декаметоксин забезпечував при експозиції контакту 15 хв.

Відомо, що антисептики із числа четвертинних амонієвих сполук, до яких належить декаметоксин, здатні підвищувати чутливість мікроорганізмів до антибіотиків. Дослідження, що було проведене на клінічному полірезистентному штамі *S. epidermidis*, який характеризувався високим рівнем резистентності до цефотаксиму – мінімальна бактерицидна концентрація (МБЦК) становила 1250 мкг/мл та помірним рівнем чутливості

до кларитроміцину (МБцК складала 100 мкг/мл) показало, що у присутності суббактеріостатичної концентрації декаметоксину (1 мкг/мл) МБцК цефотаксиму зменшувалась у 8 разів і становила 156 мкг/мл. Чутливість *S. epidermidis* до кларитроміцину за тих самих умов зростала у 33 рази (МБцК = 3 мкг/мл). Таким чином, виявлено виражений потенціюючий вплив декаметоксину на протистафілококову активність цефотаксиму і кларитроміцину. В умовах сполученого місцевого застосування декаметоксину і системного застосування антибіотиків подібний ефект дозволяє підвищити ефективність антибіотикотерапії, зменшити її терміни і інтенсивність.

На другому етапі визначався вплив інгаляції декаметоксину на показники ФЗД у пацієнтів з інфекційним загостренням БА, оскільки відомо, що у хворих на БА існує високий ризик розвитку гострого бронхоспазму, який можуть викликати різноманітні стимули, безпечні для здорової людини, у тому числі й інгаляційний шлях введення декаметоксину.

Дизайн дослідження складався з 3 візитів. На кожному візиті хворим досліджували ФЗД до та через 15 хв після застосування інгаляції окремим препаратом, а по закінченню дослідження проводили порівняльну оцінку.

На візиті 1 (1-й день) проводили пробу з бронхолітиком (β_2 -агоністом короткої дії – сальбутамолом).

На візиті 2 (наступного дня) усім пацієнтам проводили інгаляцію з 0,9 % розчином NaCl 4 мл через небулайзер протягом 10–15 хвилин. 0,9 % розчин NaCl використовувався в якості препарату-порівняння для виявлення бронхоспазму на індиферентний подразник.

На візиті 3 (на 3-й день) проводили інгаляцію з 0,02 % розчином декаметоксину – 4 мл через небулайзер протягом 10–15 хвилин.

Аналіз показників ФЗД до початку дослідження показав, що у всіх хворих з інфекційним загостренням БА рівні FEV1 та PEF були нижче 80 % від належних – $(66,8 \pm 2,4) \%$ та $(69,8 \pm 2,9) \%$ відповідно.

Після проведення фармакологічної проби з $\beta 2$ -агоністом короткої дії (сальбутамол в дозі 400 мкг) відносний приріст рівня FEV1 у хворих склав 15,7 %, приріст PEF – 10,1 %, що відповідало тяжкості загострення БА.

Після інгаляції 0,9 % NaCl у хворих з інфекційним загостренням БА відмічено підвищення рівня FVC з $(82,2 \pm 2,1) \%$ до $(84,2 \pm 2,4) \%$ ($p < 0,05$). Інші показники ФЗД статистично значимо не змінювались.

При проведенні проби з 0,02 % розчином декаметоксину було відмічено незначне зниження лише максимальної об'ємної швидкості видиху при 25 % життєвої ємності легень – $MEF_{25\%}$ з $(44,4 \pm 3,0) \%$ до $(39,5 \pm 2,6) \%$ ($p < 0,05$), а інші показники ФЗД достовірно не змінювались.

Таким чином, в результаті проведених досліджень доведено, що інгаляції 0,02 % розчину антисептика декаметоксину не чинять негативного впливу на функцію зовнішнього дихання (не викликають бронхоспазму).

Для реалізації четвертого завдання дослідження «Вивчити клінічну ефективність та обґрунтувати доцільність включення 0,02 % розчину декаметоксину у вигляді інгаляцій в комплексну терапію інфекційного загострення бронхіальної астми» були використані результати, отримані в розділах 3 і 4, де була досліджена чутливість вірусних та бактеріальних збудників інфекційних загострень бронхіальної астми до декаметоксину та доведено, що інгаляції 0,02 % розчину декаметоксину не чинять негативного впливу на показники ФЗД у хворих з інфекційним загостренням БА.

Для вирішення завдань дослідження було відібрано 64 хворих з інфекційним загостренням БА, які перебували на лікуванні у відділенні технологій лікування неспецифічних захворювань легень Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України» впродовж 2012–2014 років. Серед них чоловіків – 26 (40,6 %), жінок – 38 (59,3 %) у віці від 22 до 65 років.

На момент включення пацієнтів у дослідження, терапію загострення БА проводили в належному об'ємі 62,5 % хворих. Хворим, які не отримували належного лікування з приводу загострення БА, проводилась корекція терапії.

Відповідно до тяжкості загострення призначали протизапальні препарати (інгаляційні та/або системні кортикостероїди) в поєднанні з бронхолітиками (β_2 -агоністи та холінолітики короткої або пролонгованої дії). Об'єм терапевтичних заходів та шляхи введення препаратів (інгаляційний, пероральний або парентеральний) визначали в залежності від ступеня тяжкості загострення та відповіді на початковий етап терапії.

Усі хворі були включені у відкрите рандомізоване дослідження і розподілені на дві групи.

Основна (І група) – 41 пацієнт (17 чоловіків і 24 жінок, середній вік – $(48,2 \pm 11,7)$ років, FEV1 – $(66,8 \pm 2,4)$ %, приріст в пробі з бронхолітиком – $(15,7 \pm 2,0)$ %, яким в комплексному лікуванні призначали 0,02 % розчин декаметоксину по 4 мл інгаляційно (через небулайзер) двічі на добу протягом 10 днів.

Контрольна (ІІ група) – 23 пацієнта (9 чоловіків і 14 жінок, середній вік – $(47,4 \pm 13,9)$ років, FEV1 – $(64,9 \pm 2,7)$ %, приріст в пробі з бронхолітиком – $(16,4 \pm 2,8)$ %, які отримували лише комплексну терапію загострення БА.

В обох групах переважали хворі із загостренням БА середнього ступеню тяжкості: в І групі – $(80,5 \pm 6,2)$ % пацієнтів, в ІІ групі – $(82,6 \pm 7,9)$ %, які за віком, антропометричними показниками, наявністю супутньої патології не відрізнялись між собою ($p > 0,05$).

Пацієнти проходили комплексне обстеження перед включенням їх в дослідження, коли призначався відповідний до групи хворого режим терапії – візит 1, на 3-ю добу лікування – візит 2, на 7–10-у добу лікування – візит 3, на 18–20-у добу від початку спостереження – візит 4.

На візитах 2 і 3 оцінювали прихильність до лікування і переносимість терапії. На візитах 2, 3 і 4 оцінювали наявність побічних ефектів. Безпеку терапії оцінювали за частотою виникнення небажаних явищ, їх тяжкістю та появою клінічно значимих змін показників лабораторних досліджень.

Перед включенням в дослідження за даними тесту контролю астми у більшості пацієнтів основної та контрольної груп визначався

неконтрольований перебіг захворювання – $((13,4 \pm 0,4)$ та $(13,7 \pm 0,5)$ бали відповідно). У всіх пацієнтів спостерігався виражений інтоксикаційний та бронхообструктивний синдроми.

Впродовж лікування проводився моніторинг показників, що відображають важкість інфекційного загострення БА, які заносили до індивідуальної карти хворого. Лікування вважалось ефективним, якщо позитивно оцінювалось як лікарем, так і пацієнтом, при цьому спостерігалась позитивна динаміка з боку клінічних симптомів БА та інтоксикаційного синдрому, так і показників ФЗД. Лікування вважалось неефективним, якщо впродовж або після завершення курсу призначеної терапії визначались симптоми інфекційного загострення БА або виникала необхідність в призначенні антибактеріальної терапії.

У разі виявлення ознак бактеріального ускладнення: підвищення температури тіла понад 37°C , виявлення гнійного харкотиння та запальних змін з боку загального аналізу крові, пацієнтам призначали левофлоксацин (500 мг внутрішньовенно двічі на добу впродовж 5–7 діб).

Додаткове призначення до терапії загострення БА небулайзерної терапії 0,02 % розчину декаметоксину позитивно впливало на перебіг інфекційного загострення БА. Вже починаючи з візиту 2 відбувалась позитивна динаміка всіх основних клінічних симптомів інтоксикаційного синдрому. Варто зазначити, що ці позитивні зрушення відбувались швидше в часі у хворих основної групи. Дані, отримані на візиті 3, свідчили про те, що проведена терапія в обох групах хворих сприяла значному позитивному впливу на характер клінічного перебігу інфекційного загострення БА, однак, у пацієнтів основної групи відповідь на терапію була більш швидкою. Тривалість симптомів інтоксикації в основній групі була на 2,6 дні коротшою і становила $(5,6 \pm 0,2)$ дні, тоді як в контрольній – $(8,2 \pm 0,2)$ дні, $p < 0,05$. Також у пацієнтів основної групи у порівнянні із контрольною, на 23,1 % рідше спостерігались ускладнення, пов'язані із приєднанням бактеріальної інфекції.

Останні спостерігались у 3 ($7,3 \pm 4,1$ %) пацієнтів основної та у 7 ($30,4 \pm 9,6$ %) пацієнтів контрольної групи ($p < 0,05$).

Позитивна динаміка продовжувалась і після закінчення лікування. Так, на 18–20 добу від початку спостереження основні симптоми інтоксикації не виявлялись в обох групах.

При аналізі клінічних симптомів інфекційного загострення БА було встановлено, що вже на 3-тю добу терапії позитивна динаміка спостерігалася в обох групах. Зазначені зміни спостерігались швидше в часі у пацієнтів основної групи у порівнянні з контрольною. Відсоток пацієнтів, яких більше не турбувала задишка, складав ($18,6 \pm 5,6$ %) хворих в I групі та ($4,3 \pm 4,3$ %) хворих у II групі, $p < 0,05$. Денні симптоми БА в основній групі складали в середньому ($2,7 \pm 0,3$) епізодів на добу, а в контрольній – ($4,0 \pm 0,2$) епізодів на добу ($p < 0,05$), застосування бронхолітиків за потребою в I групі – ($2,8 \pm 0,5$), а в II групі – ($4,2 \pm 0,3$) доз на добу ($p < 0,05$).

На наступних етапах спостереження позитивна динаміка клінічних симптомів інфекційного загострення БА у пацієнтів основної групи відбувалась швидше в часі. Так, на візиті 3 денні симптоми БА частіше турбували пацієнтів II групи – ($2,5 \pm 0,2$) епізоди на добу проти пацієнтів I групи – ($1,6 \pm 0,2$) епізоди на добу ($p < 0,05$). У пацієнтів контрольної групи частіше виникала потреба у застосуванні бронхолітиків – ($2,5 \pm 0,3$) доз на добу у порівнянні із основною групою ($1,6 \pm 0,3$) доз на добу, $p < 0,05$.

Позитивна динаміка клінічних симптомів на всіх етапах відвідування пацієнтів підтверджувалась даними показників ФЗД

В I групі на початку лікування FEV1 складав ($66,8 \pm 2,4$ %), а приріст в пробі з бронхолітиком – ($15,7 \pm 2,0$ %). В II групі FEV1 складав ($64,9 \pm 2,7$ %), а приріст в пробі із бронхолітиком – ($16,4 \pm 2,8$ %) ($p > 0,05$).

На третій добі терапії (візит 2) спостерігалось значне покращення показників ФЗД в обох групах. Так, у порівнянні із початком лікування, FEV1 в основній групі збільшився з ($66,8 \pm 2,4$ %) до ($74,6 \pm 2,6$ %) ($p < 0,05$), а приріст в пробі з бронхолітиком зменшився до ($13,5 \pm 2,4$ %). В контрольній

групі FEV1 збільшився з $(64,9 \pm 2,7) \%$ до $(76,4 \pm 2,2) \%$ ($p < 0,05$), а приріст в пробі із бронхолітиком зменшився до $(14,1 \pm 2,6) \%$.

На третьому візиті у порівнянні з першим, в основній групі відзначено достовірне збільшення FEV1 з $(66,8 \pm 2,4) \%$ до $(81,6 \pm 2,5) \%$ ($p < 0,05$), а приріст в пробі із бронхолітиком зменшився до $(10,2 \pm 1,8) \%$. В контрольній групі також відзначено збільшення FEV1 з $(64,9 \pm 2,7) \%$ до $(77,9 \pm 2,3) \%$ ($p < 0,05$), а приріст в пробі із бронхолітиком зменшився до $(11,5 \pm 2,7) \%$. Порівнюючи I та II групи, відмічена тенденція до збільшення FEV1 в I групі – $(81,6 \pm 2,5) \%$ та $(77,9 \pm 2,3) \%$ відповідно ($p > 0,05$).

На візитах 3 і 4 у хворих I та II груп проведено оцінку ефективності обох режимів лікування. У $(92,7 \pm 4,1) \%$ обстежених I групи та у $(69,6 \pm 9,6) \%$ обстежених II групи стан значно покращився. Ефективність комплексного лікування із застосуванням інгаляцій 0,02 % розчину декаметоксину була оцінена позитивно як лікарем, так і пацієнтами. При цьому в основній групі лікарем відзначено більш ранню, ніж в контрольній групі, позитивну динаміку симптомів інтоксикації, клінічних симптомів БА, а також функціональних показників за обраними методами досліджень. Проте у 3 $(7,3 \pm 4,1 \%)$ пацієнтів I групи і у 7 $(30,4 \pm 9,6 \%)$ II групи лікування не виявилось ефективним: хоча стан хворих покращився, однак лікарем були діагностовані ознаки бактеріального ускладнення. У них не було виявлено позитивної динаміки з боку більшості показників інтоксикаційного синдрому і клінічних симптомів загострення БА, а також показників ФЗД. Цим пацієнтам було додатково призначено системну антибактеріальну терапію.

Під час другого та третього візиту з'ясовувалась переносимість комплексного лікування загострення БА із застосуванням 10-добового курсу терапії 0,02 % розчином декаметоксину. Проводилась комплексна оцінка порушень прихильності до лікування, наявності побічних ефектів і переносимості лікування. Ретельно проаналізовані скарги та дані об'єктивного дослідження у пацієнтів основної групи впродовж 10-добової терапії. На четвертому візиті оцінювали ймовірні віддалені небажані наслідки

комплексного лікування. Оцінка переносимості комплексного лікування проводилась як лікарем, так і пацієнтом.

В процесі лікування порушень прихильності до лікування не відзначено. Встановлено добру переносимість хворими комплексної терапії. Небажані ефекти у вигляді відчуття жару за грудиною та гіперсалівації, що виникли під час проведення інгаляції декаметоксину, спостерігались лише у одного пацієнта. Зазначені скарги зникли після інгаляції самостійно та не потребували відміни препарату. Під час проведення дослідження не було відзначено жодного випадку бронхоспазму або алергійної реакції.

При обстеженні хворих через 18–20 діб з часу призначення комплексного лікування (візит 4) не було виявлено ніяких небажаних реакцій у жодного хворого. Переносимість лікування як добра була оцінена двома ($4,9 \pm 3,4 \%$) пацієнтами та як дуже добра – тридцятьма вісьмома ($92,7 \pm 4,1 \%$). Лікарем переносимість лікування як добра оцінена у 3 ($7,3 \pm 4,1 \%$) випадках і як дуже добра – у 38 ($92,7 \pm 4,1 \%$).

Таким чином, 10-добова небулайзерна терапія 0,02 % розчином декаметоксину добре переносилась пацієнтами з інфекційним загостренням БА і не супроводжувалась розвитком побічних ефектів.

В результаті проведеного дослідження встановлено, що додаткове до терапії інфекційного загострення БА призначення інгаляційної терапії антисептичним розчином декаметоксину сприяло більш швидкому усуненню проявів інтоксикації, клінічних симптомів загострення БА, покращенню показників ФЗД, ПОШвид., ніж при лікуванні лише стандартною інгаляційною терапією.

Аналіз результатів проведеного дослідження дозволяє зробити важливий висновок: в арсеналі пульмонологів та інших лікарів, які задіяні в процесі лікування хворих на БА (терапевтів, лікарів сімейної медицини, інтенсivistів тощо), з'явився новий ефективний і безпечний метод терапії інфекційних загострень БА – інгаляційне введення декаметоксину шляхом небулайзерних інгаляцій. Застосування 10-добового інгаляційного курсу

0,02 % розчину декаметоксину в комплексній терапії хворих з інфекційним загострення БА сприяло досягненню контролю над захворюванням у 92,4 % хворих, що на 23,1 % перевищує ефективність лікування лише стандартною інгаляційною терапією.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове практичне вирішення актуальної наукової та практичної задачі пульмонології – удосконалення лікування інфекційного загострення бронхіальної астми шляхом включення в комплексну терапію антисептика декаметоксину у вигляді небулайзерних інгаляцій на підставі вивчення впливу даного лікування на динаміку клінічних симптомів інфекційного загострення БА, інтоксикаційного синдрому, показників функції зовнішнього дихання, дослідження чутливості основних збудників (вірусних та бактеріальних) інфекційних загострень бронхіальної астми до декаметоксину.

1. Доведено, що *in vitro* 0,02 % розчин декаметоксину виявляє віруліцидну дію по відношенню до складних респіраторних вірусів, повністю інактивуючи їх. Декаметоксин не виявляє віруліцидної дії стосовно простих респіраторних вірусів, що дозволяє вважати 0,02 % розчин декаметоксину засобом з обмеженою віруліцидною дією.

2. Бактеріальні збудники інфекційного загострення бронхіальної астми *in vitro* мають вищий рівень чутливості до 0,02 % розчину декаметоксину у порівнянні з фурациліном. Бактерицидна активність декаметоксину щодо *S. aureus* і *S. epidermidis* у 4–5 разів вища, до *H. influenzae* – у 16 разів вища, а у відношенні *S. pneumoniae* – у 43 рази вища у порівнянні з фурациліном. Доведено виражений потенціюючий вплив 0,02 % розчину декаметоксину на протистафілококову активність цефотаксиму і кларитроміцину.

3. Інгаляції 0,02 % розчину декаметоксину не чинять негативного впливу на показники функції зовнішнього дихання у хворих з інфекційним загостренням бронхіальної астми.

4. Застосування в комплексній терапії 10-добового інгаляційного курсу 0,02 % розчину антисептика декаметоксину при інфекційному загостренні бронхіальної астми на 23,1 % перевищує ефективність лікування стандартною

терапією, призначеною відповідно тяжкості загострення бронхіальної астми та сприяє досягненню контролю над захворюванням у 92,4 % хворих.

5. 10-добова небулайзерна терапія 0,02 % розчином декаметоксину добре переноситься пацієнтами з інфекційним загостренням бронхіальної астми і не супроводжується розвитком побічних ефектів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

При лікуванні хворих на інфекційне загострення бронхіальної астми в стаціонарних та амбулаторних умовах пропонується застосовування 0,02 % розчину декаметоксину по 4 мл інгаляційно (через небулайзер) двічі на добу протягом 10 днів в загальній дозі 80 мл. Включення в комплексну терапію 10-добового інгаляційного курсу 0,02 % розчину декаметоксину рекомендується для покращення ефективності лікування цієї категорії хворих, скорочення терміну перебування хворих в стаціонарі.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авдеев, С. Н. Использование небулайзеров в клинической практике [Текст] / С. Н. Авдеев // Русский медицинский журнал. – 2001. – № 9 (5). – С. 189–196.
2. Авдеев, С. Н. Небулайзерная терапия суспензией Пульмикорта: место в лечении заболеваний дыхательных путей: методическое пособие для врачей (издание 2-е, переработанное и дополненное) [Текст] / С. Н. Авдеев. – М.: ФГУ «Научно-исследовательский институт фтизиатрии и пульмонологии», 2008. – 43 с.
3. Антибактериальная терапия в медицине критических состояний [Текст] / В. И. Черный [и др.]; под ред. Р. И. Новиковой. – Донецк: Издатель Заславский А. Ю., 2010. – 392 с.
4. Бирюкова, С. В. Клинико-микробиологические аспекты и лечебные мероприятия при гнойно-деструктивных процессах легких [Текст] / С. В. Бирюкова [та ін.] // Annals of Mechnikov Institute. – 2008.– № 4. – С. 45–49.
5. Бондарь, Т. П. Лабораторно-клиническая диагностика сахарного диабета и его осложнений [Текст] / Т. П. Бондарь, Г. И. Козинец – М.: Медицинское информационное агентство. – 2003. – 88 с.
6. Бронхиальная астма и инфекция: диагностика и принципы лечения [Текст] / Г. Б. Федосеев, В. И. Трофимов, Е. И. Ровкина, В. К. Яковлева // Пульмонологія. – 2008. – № 5. – С. 86–93.
7. Бронхіальна астма [Текст] / М. С. Регада [та інш.]. [Вид. 5-е, доп. та перер.] – Львів, 2012. – 146 с.
8. Вивчення антивірусної дії потенційних лікарських засобів [Текст] / А. М. Щербінська [та інш.]. – Київ, 2000. – 40 с.
9. Визначення віруліцидної дії дезінфікуючих засобів / [Марієвський В. Ф. [та інш.]] // Методичні рекомендації. Затверджені Наказом МОЗ України № 231

- від 08.04.2009. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon.nau.ua/doc/?uid=1039.9281.0>
10. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. [Текст] / Методичні вказівки. М В 9.9.5–143–2007. – Київ, 2007. – 57 с.
 11. Вишневецкий, И. И. Взгляд на лечение обострений бронхиальной астмы с позиции ценности для пациента и общества [Текст] / И. И. Вишневецкий // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2010. – № 2. – С. 53–56.
 12. Герасевич, В. А. Компьютер для врача [Текст] / В. А. Герасевич – СПб.: БХВ – Петербург, 2004. – 512 с.
 13. Герич, П. Р. Спосіб раціональної медикаментозної терапії інфекційного загострення хронічного обструктивного захворювання легень [Текст] / П. Р. Герич, М. М. Островський // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 3. Додаток. – С. 102.
 14. Денисюк, В. І. Доказова внутрішня медицина [Текст] / В. І. Денисюк, О. В. Денисюк. – Вінниця: ДП «Державна картографічна фабрика», 2011. – 928 с.
 15. Діагностика, клінічна класифікація та лікування бронхіальної астми: методичні рекомендації [Текст] / Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України. – Київ, 2007. – 8 с.
 16. Драч, М. І. Ступінь впливу похідних четвертинного амонію на елімінацію плазмід антибіотикорезистентних мікроорганізмів [Текст] / М. І. Драч // Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: Мат. VI Нац. з'їзду фармацевтів України, 28–30 верес. 2005 р. – Харків, 2005. – С. 514–515.
 17. Дубнов, П. Ю. Обработка статистической информации с помощью SPSS [Текст] / П. Ю. Дубнов. – М.: ООО «Издательство АСТ», 2004. – 221 с.
 18. Зосимов, А. М. Дисертаційні помилки [Текст] / А. М. Зосимов, В. П. Голік. – Х.: ВД «ІНЖЕК», 2005. – 216 с.

- 19.Использование антисептика декасана в практике неотложной хирургии [Текст] / Е. П. Коновалов [и др.] // Клінічна хірургія, 2004. – № 9. – С.18–20.
- 20.Испытание и определение эффективности действия дезинфицирующих средств на вирусы [Текст] // Журн. Федеративного здравоохранения – Исследование – Защита здоровья. – 2004. – № 47. – С. 62–66.
21. Исследование CONCEPT – анализ эффективности комбинированных препаратов для лечения бронхиальной астмы [Текст] // Укр. пульмонолог. журнал. – 2007. – № 2. – С. 42–45.
- 22.Інструкція про діагностику, клінічну класифікацію та лікування пневмонії. Наказ МОЗ України від 30. 12. 99 № 311 [Текст] // Укр. пульмонолог. журн. – 2000. – № 2. – Додат. – С. 10–12.
- 23.Інструкція про діагностику, клінічну класифікацію та лікування пневмонії. Наказ МОЗ України від 28. 10. 2003 № 499 [Текст] // Наказ. «Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень». – К.: Велес, 2003. – С. 59–91.
- 24.Клемент, Р. Ф. Функционально-диагностические исследования в пульмонологии: Метод. рекомендации [Текст] / Р. Ф. Клемент, Н. А. Зильбер. – С. – Петербург, 1993. – 47 с.
- 25.Коваленко, С. В. Досвід застосування небулайзерної терапії декасаном хворих з інфекційним загостренням хронічного обструктивного захворювання легень в умовах пульмонологічного відділення [Текст] / С. В. Коваленко // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2010. – № 1–2. – С. 65–66.
- 26.Ковальчук, В. П. Результаты экспериментального і клінічного дослідження ефективності антисептичного препарату декасану [Текст] / В. П. Ковальчук [та ін.] // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2002. – № 2. – С. 292–294.
- 27.Корячкин, В. А. Толковый словарь анестезиолога-реаниматолога [Текст] / В. А. Корячкин. – СПб.: СпецЛит, 2007. – 272 с.

- 28.Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник [Текст] / [ред. В. В. Меншикова]. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
- 29.Лечение обострений БА с помощью небулайзерной терапии [Текст] / Н. Е. Моногарова [и др.] // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2009. – № 4 (17) – С. 32–34.
- 30.Лещенко, И. В. Клиническая и экономическая эффективность небулайзерной терапии в условиях оказания скорой медицинской помощи больным с обострением бронхиальной астмы [Текст] / И. В. Лещенко, И. Б. Улыбин, А. В. Бушуев // Терапевтический архив. – 2000. – № 8. – С. 13–16.
- 31.Макаров, В. В. Применение антисептика «Декасана» в лечении острых абсцессов легких [Текст] / В. В. Макаров // Проблеми сучасної торакальної хірургії: Труди та тези доповідей науково-практичної конференції. – Сімеїз-Кривий Ріг, 2005. – С. 149–153.
- 32.Мальцев, В. И. Этические принципы проведения клинических исследований [Текст] / В. И. Мальцев, Т. К. Ефимцева, Д. Ю. Белоусов // Укр. мед. часопис. – 2001. – № 5 (25). – С. 66–80.
- 33.Методичні вказівки до виконання лабораторних робіт для студентів спеціальності 7.05140101 – «Промислова біотехнологія» Основи клітинної технології у біології та медицині. Гриф надано Методичною радою НТУУ «КПІ» (Протокол №9 від 19.05.11 р.). [Текст] / О. П. Трохименко, Л. О. Антоненко, С. О. Соловйов, О. В. Ковалюк – Київ. – 2011. – 48 с.
- 34.Наказ МОЗ України від 19. 03. 2007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» [Текст] / МОЗ України. – Офіц. вид. – К.: ТОВ «Велес», 2007. – 148 с.
- 35.Нейко, Є. М. Досвід застосування комбінованої протизапальної терапії у хворих на інфекційне загострення хронічного обструктивного захворювання легень [Текст] / Є. М. Нейко, П. Р. Герич, А. М. Василів // Укр. пульмонологічний журнал. – 2008. – № 3. Додаток. – С. 167.

- 36.Окороков, А. Н. Диагностика болезней внутренних органов [Текст] / А. Н. Окороков. – М.: Мед. литература, 2001. – Т. 3. – 464 с.
- 37.Осипова, Л. С. Невідкладна допомога при астматичному статусі [Текст] / Л. С. Осипова, В. О. Грем'яков, О. В. Назар // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2007. – № 6. – С. 52–54.
- 38.Палій, В. Г. Антимікробний лікарський препарат декасан: стратегія і тактика застосування для профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань [Текст] / [В. Г. Палій [та ін.] // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2004. – № 8 (2). – С. 449–452.
- 39.Палій, Г. К. Антисептики у профілактиці та лікуванні інфекцій [Текст] / Г. К. Палій [та ін.]. – Здоров'я, 1997. – 201 с.
- 40.Порівняльне дослідження протимікробних властивостей антисептиків [Текст] / В. М. Мороз [та ін.] // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2002. – № 2. – С. 315–320.
- 41.Применение небулайзеров в клинической практике [Текст] / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, А. Н. Туманов, М. А. Полянская // Астма та алергія. – 2006. – № 3–4. – С.59–70.
- 42.Применение небулайзеров в клинической практике: методическое пособие для врачей [Текст] / Ю. И. Фещенко [и др.]. – К., 2008. – 24 с.
- 43.Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі. Наказ МОЗ України 08 жовтня 2013 року № 868. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20131008_0868.html
- 44.Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов дыхания [Текст] / [Под ред. Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшиной]. – (Серія: «Справочник врача. Пульмонолог. Фтизиатр»). – К.: ООО «Бібліотека «Здоров'я України», 2013. – 572 с.
- 45.Руководство по лабораторным исследованиям полиомиелита [Текст] / Офіц. вид. ВОЗ. – Женева, 1998. – 112 с.

- 46.Сахарчук, І. І. Антибактеріальна і протимікозна терапія у клінічній медицині [Текст] / І. І. Сахарчук, В. І. Мальцев, Р. І. Ільницький. – К.: Книга плюс, 2004. – 424 с.
- 47.Сидоренко, С. В. Антибіотикограма: дискодиффузійний метод. Інтерпретація результатів [Текст] / С. В. Сидоренко, В. Е. Колупаєв. – Москва: Sanofi Pasteur, 1999. – 32 с.
- 48.Солдатов, Д. Г. Вирусиндуційована бронхіальна астма [Текст] / Раздел 18 в кн.: Бронхиальная астма [Под ред. А. Г. Чучалина]: в 2 томах. – т. 2. – М.: Агар, 1997. – 400 с.
- 49.Солдатченко, С. С. Небулайзерная терапия тяжелого обострения бронхиальной астмы [Текст] / С. С. Солдатченко, С. Г. Донич, И. П. Игнатонис // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2007. – № 6. – С. 48–51.
- 50.Сравнительные данные о распространенности болезней органов дыхания и медицинская помощь больным с болезнями пульмонологического и аллергологического профиля в Украине за 2001–2005 г. г. [под ред. Ю. И. Фещенко] [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/pulm-2001-2005>.
- 51.Терентьев, П. В. Практикум по биометрии: Учеб. пособие [Текст] / П. В. Терентьев, Н. С. Ростова. – Л.: Изд. ЛГУ. – 1997. – 152 с.
- 52.Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Бронхіальна астма. Затверджено Наказом МОЗ України 08 жовтня 2013 року № 868. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20131008_0868.html
- 53.Фещенко, Ю. И. Динаміка колонізуючої мікрофлори верхніх дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму в процесі лікування [Текст] / Ю. И. Фещенко, Л. М. Курик // Астма та алергія. – 2011. – № 3. – С. 5–8.
- 54.Фещенко, Ю. І. Бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень: перспективна глобальна стратегія ведення, новітні методи

- діагностики, сучасні підходи до терапії [Текст] / Ю. І. Фещенко // Астма та алергія. – 2015. – № 4. – С. 38–41.
55. Фещенко, Ю. І. Антисептичний препарат декасан у профілактиці та лікуванні місцевих гнійно-запальних уражень [Текст] / Ю. І. Фещенко, М. І. Гуменюк // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2010. – № 1 (13). – С. 65.
56. Черний, В. И. Осложнения антибактериальной терапии [Текст] / В. И. Черний, А. Н. Колесников, И. В. Кузнецова // Новости медицины и фармации. – 2009. – Тематический номер (271). – С. 9–12.
57. Чучалин, А. Г. Бронхиальная астма [Текст] / А. Г. Чучалин. – М.: Издательский дом «Русский врач», 2001. – 144 с.
58. Шандала, М. Г. Современное состояние и возможные перспективы решения проблемы тестирования вирулицидности дезинфицирующих средств [Текст] / М. Г. Шандала // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. – № 2. – С. 42–43.
59. Эффективность антисептика декасан в комплексном лечении больных с инфекционным обострением хронического обструктивного заболевания легких [Текст] / В. И. Игнатьева, Г. Л. Гуменюк, О. И. Шпак, О. А. Венгерова // Укр. пульмонолог. журн. – 2008. – № 3. Додаток. – С. 125.
60. Эффективность антисептика декасан в комплексном лечении больных с обострением хронического полипозно-гнойного гайморита [Текст] / В. И. Игнатьева [и др.] // Укр. хіміотерапевт. журн. – 2010. – № 1–2 (23). – С. 54–56.
61. Эффективность интратрахеальных инстилляций фурацилина при бронхиальной астме и хроническом бронхите [Текст] / Ю. Н. Штейнгард, Е. В. Немеров, Е. Б. Букреева, Е. И. Христюкова // Терапевт. Архив. – 1984. – № 3. – С. 53–56.
62. Яшина, Л. А. Астма-контроль – пути достижения [Текст] / Л. А. Яшина // Укр. пульмонолог. журн. – 2003. – № 1. – С. 11–16.

63. Яшина, Л. О. Важливі питання діагностики і терапії бронхіальної астми [Текст] / Л. О. Яшина // Нова Медицина. – 2003. – № 1. – С. 10–17.
64. Aboubakr, M. Bioavailability and pharmacokinetic profile of levofloxacin following intravenous, intramuscular and oral administration in turkeys [Text] / M. Aboubakr, K. Uney, M. Elmas // Br Poult Sci. – 2014. – Feb; 55 (1). – P. 115–119.
65. Apter, A. J. Advances in adult asthma diagnosis and treatment in 2013 [Text] / A. J. Apter // J Allergy Clin Immunol. – 2014. – Jan; 133 (1). – P. 49–56.
66. Ari, A. Guidelines for aerosol devices in infants, children and adults: which to choose, why and how to achieve effective aerosol therapy [Text] / A. Ari, J. B. Fink // Expert Rev Respir Med. – 2011. – Aug; 5 (4). – P. 561–72.
67. Balsamo, R. Mucoactive drugs [Text] / R. Balsamo, L. Lanata, C. G. Egan // Eur Respir Rev. – 2010. – Jun; 19 (116). – P. 127–33.
68. Bateman, E. D. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk [Text] / E. D. Bateman [et al.] // J. Allergy Clin Immunol. – 2010. – Vol. 125, № 3. – P. 600–608.
69. Behbehani, N. The assessment and management of patients with acute asthma [Text] / N. Behbehani, J. M. Fitzgerald // Int J Tuberc Lung Dis. – 2006. – Apr; 10(4). – P. 356–364.
70. Biscardi, S. Mycoplasma pneumoniae and asthma in children [Text] / S. Biscardi [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 38. – P. 1341–1346.
71. Bisgaard, H. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates [Text] / H. Bisgaard [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 1487–1495.
72. Black, P. N. Intracellular pathogens and asthma: a possible association with Chlamydia pneumonia and Mycoplasma pneumonia [Text] / P. N. Black [et al.] // Official S. Eur. Respir. Society. – 1996. – Vol. 6. – P. 218–246.
73. Black, P. N. Serological evidence of infection with Chlamydia pneumoniae is related to the severity of asthma [Text] / P. N. Black [et al.] // Eur. Respir. J. – 2000. – Vol. 15. – P. 254–259.

- 74.Brandao, D. C. Reversal of bronchial obstruction with bi-level positive airway pressure and nebulization in patients with acute asthma [Text] / D. C. Brandao, V. M. Lima, V. G. Filho // J Asthma. – 2009. – May; 46 (4). – P. 356–61.
- 75.Busse, W. W. Mechanisms of persistent airway inflammation in asthma [Text] / W. W. Busse // Am J Respir Crit Care Med. – 1995. – № 152. – P. 388–93.
- 76.Busse, W. W. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations [Text] / William W. Busse, R. F. Lemanske, J. E. Gern // The Lancet. – 2010. – Vol. 376, № 9743. – P. 826–834.
- 77.Busse, W. W. Viral infections in humans [Text] / W. W. Busse // Am J Respir Crit Care Med, 1995. – 151. – P. 1675–1677.
- 78.Busse, W. W. Viruses in asthma [Text] / W. W. Busse [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 1997. – Vol. 100. – P. 147–150.
- 79.Camargo, C. A. Jr. Human rhinovirus, wheezing illness, and the primary prevention of childhood asthma [Text] / C. A. Camargo-Jr. // Am J Respir Crit Care Med. – 2013. – Dec 1; 188 (11). – P. 1281–1282.
- 80.Camargo, C. A. Jr. Managing asthma exacerbations in the emergency department: summary of the National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3 guidelines for the management of asthma exacerbations [Text] / C. A. Camargo-Jr, G. Rachelefsky, M. Schatz // J Emerg Med. – 2009. – Aug; 37 (2 Suppl): S6–S17.
- 81.Cosentini, R. Severe asthma exacerbation: role of acute Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infection [Text] / R. Cosentini [et al.] // Respir. Res. – 2008. – Vol. 9. – P. 48.
- 82.Cunningham, A. F. Chronic Chlamydia pneumoniae infection and asthma exacerbations in children [Text] / A. F. Cunningham [et al.] // Eur. Respir. J. – 1998. – Vol. 11. – P. 345–349.
- 83.Djukanovich, R. Mucosal inflammation in asthma [Text] / R. Djukanovich [et al.] // Am Rev Respir Dis. – 1990. – Vol. 142. – P. 434.
- 84.Dulek Daniel, E. Viruses and asthma [Text] / E. Daniel Dulek, R. Monroe Carell // Jr. Biochimica et Biophysica Acta. – 2011. – № 2. – P. 1–10.

85. Esposito, S. Importance of acute *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infections in children with wheezing [Text] / S. Esposito [et al.] // Eur. Respir. J. – 2000. – Vol. 16. – P. 1142–1146.
86. Giuliano, J. S. Jr. Northeast Pediatric Critical Care Research Consortium (NEPCCRC). Corticosteroid therapy in critically ill pediatric asthmatic patients [Text] / J. S. Giuliano-Jr [et al.] // Pediatr Crit Care Med. – 2013. – Jun; 14 (5). – P. 467–70.
87. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Workshop Report, 2009. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.ginasthma.com>
88. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2006. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.ginasthma.com>
89. Hahn, D. L. Association of *Chlamydia pneumoniae* (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis, and adult-onset asthma [Text] / D. L. Hahn, R. W. Dodge, R. Golubjatnikov // JAMA. – 1991. – Vol. 266. – P. 225–230.
90. Hazeldine, V. Pharmacological management of acute asthma exacerbations in adults [Text] / V. Hazeldine // Nurs Stand. – 2013. – Apr 17–23; 27 (33). – P. 43–49.
91. Henderson, F. W. The etiologic and epidemiologic spectrum of bronchiolitis in pediatric practice [Text] / F. W. Henderson [et al.] // J. Pediatr. – 1979. – Vol. 95. – P. 183–190.
92. Hogg, J. C. Role of latent viral infections in chronic obstructive pulmonary disease and asthma [Text] / J. C. Hogg [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 164. – P. 71–75.
93. Hori, S. Safety profile of antimicrobial agents [Text] / S. Hori // Yakugaku Zasshi. – 2011. – 131 (10). – P. 1423–1428.
94. Jackson, D. J. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high risk children [Text] / D. J. Jackson [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 178, № 7. – P. 667–672.

95. Johnston, S. L. Chlamydomphila pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae: a role in asthma pathogenesis? [Text] / S. L. Johnston [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 172. – P. 1078–1089.
96. Johnston, S. L. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children [Text] / S. L. Johnston [et al.] // Br. Med. J. – 1995. – Vol. 310. – P. 1225–1229.
97. Keeney, G. E. Dexamethasone for acute asthma exacerbations in children: a meta-analysis [Text] / G. E. Keeney [et al.] // Pediatrics. – 2014. – Mar; 133 (3). – P. 493–499.
98. Kraft, M. Detection of Mycoplasma pneumoniae in the airways of adults with chronic asthma [Text] / M. Kraft [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1998. – Vol. 158. – P. 998–1001.
99. Kraft, M. Mycoplasma pneumonia and Chlamydia pneumoniare in Asthms. Effect of Claritromycin [Text] / M. Kraft [et al.] // Chest. – 2002. – Vol. 121. – P. 1782–1788.
100. Krishnan, J. A. Nebulized beta₂-agonist use in high-risk inner-city adults with asthma [Text] / J. A. Krishnan, M. Demott, J. V. McCoy [et al.] // J Asthma. – 2003. – Jun; 40 (4). – P. 367–73.
101. Kurai, D. Virus-induced exacerbations in asthma and COPD [Text] / D. Kurai [et al.] // Front Microbiol. – 2013. – Oct 1; 4. – P. 293.
102. Kusel, M. M. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma [Text] / M. M. Kusel [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 119. – P. 1105–1110.
103. Macek, V. Persistent adenoviral infection and chronic airway obstruction in children [Text] / V. Macek [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1994. – Vol. 150. – P. 7–10.
104. Martin, R. J. A link between chronic asthma an chronic infection [Text] / R. J. Martin [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2001. – Vol. 107. – P. 595–601.

105. Martinez, F. D. Asthma and wheezing in the first six years of life [Text] / F. D. Martinez [et al.] // The Group Health Medical Associates. N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 332. – P. 133–138.
106. Matsuse, T. Latent adenoviral infection in the pathogenesis of chronic airways obstruction [Text] / T. Matsuse [et al.] // Am. Rev. Respir. Dis. – 1992. – Vol. 146. P. 177–184.
107. McFadden, E. R. Jr. Acute severe asthma [Text] / E. R. McFadden-Jr // Am J Respir Crit Care Med. – 2003. – Oct 1; 168 (7). – P. 740–759.
108. Message, S. Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production [Text] / S. Message, V. Laza-Stanca, P. Mallia // Proc Nat Acad Sci. – 2008. – vol. 105. – P. 13562–13567.
109. Miller, M. R. Series «ATS/ERS TASK FORCE: STANDARDISATION OF LUNG FUNCTION TESTING» Number 1 in this Series General considerations for lung function testing [Text] / M. R. Miller [et al.] // Eur. Respir. J. – 2005. – V. 26. – P. 153–161.
110. Mohapatra, S. S. Epidemiologic, experimental, and clinical links between respiratory syncytial virus infection and asthma [Text] / S. S. Mohapatra, S. Boyapalle // Clin Microbiol Rev. – 2008. – Jul; 21 (3). – P. 495–504.
111. Nicolau, D. P. Bronchopulmonary pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of levofloxacin 750 mg once daily in adults undergoing treatment for acute exacerbation of chronic bronchitis [Text] / D. P. Nicolau, C. Sutherland, D. Winget // Pulm Pharmacol Ther. – 2012. – Feb; 25 (1). – P. 94–98.
112. O'Donohue, W. J. Jr. Guidelines for the use of nebulizers in the home and at domiciliary sites. Report of a consensus conference. National Association for Medical Direction of Respiratory Care (NAMDR) Consensus Group [Text] / W. J. O'Donohue-Jr // Chest. – 1996. – Mar; 109 (3). – P. 814–820.
113. Papadopoulos, N. G. Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. A GA2 LEN and InterAirways document [Text] /

- N. G. Papadopoulos, P. Xepapadaki, P. Mallia et al. // *Allergy*. – 2007. – Vol. 62. – P. 457–470.
114. Park, J. W. Respiratory syncytial virus-induced airway hyperresponsiveness is independent of IL-13 compared with that induced by allergen [Text] / J. W. Park, Clare C. Taube, E. S. Yang, A. Joetham [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2003. – Vol. 112. – P. 1078–1087.
 115. Rakes, G. P. Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. IgE and eosinophil analyses [Text] / G. P. Rakes [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 159. – P. 785–790.
 116. Reddel, H. K. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthmatics and clinical practice [Text] / H. K. Reddel, D. R. Taylor, E. D. Bateman [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2009. – Jul 1;180(1). – P. 59–99.
 117. Reinero, C. R. Endotracheal nebulization of N-acetylcysteine increases airway resistance in cats with experimental asthma [Text] / C. R. Reinero, T. M. Lee-Fowler, J. R. Dodam [et al.] // *J Feline Med Surg.* – 2011. – Feb; 13 (2). – P. 69–73.
 118. Renzetti, A. D Jr. Standardization of spirometry [Text] / A. D. Renzetti-Jr. // *Am Rev Respir Dis.* – 1979. – 119. – P. 831–838.
 119. Romano, A. Antibiotic allergies in children and adults: from clinical symptoms to skin testing diagnosis [Text] / A. Romano, J. C. Caubet // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2014. – Jan-Feb; 2 (1). – P. 3–12.
 120. Sorkness, R. Virus-induced airway obstruction and parasympathetic hyperresponsiveness in adult rats [Text] / R. Sorkness, J. Clare, W. Clough [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1994. – Vol. 150. – P. 28–34.
 121. Springer, T. A. Adhesion receptors of the immune system [Text] / T. A. Springer // *Nature*. – 1990. – Vol. 346. – P. 425–434.
 122. Standardizing *Chlamydia pneumoniae* assay: recommendations from the Centers for Diseases Control and Prevention (USA and the Laboratory Centre

- for Disease Control (Canada) [Text] / S. F. Dowell, R. W. Peeling, J. Boman [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2001. – V. 33. – P. 492–503.
123. Stein, R. T. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years [Text] / R. T. Stein [et al.] // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 541–545 (1999).
 124. Sutherland, E. R. Atypical bacterial pneumonia and asthma risk [Text] / E. R. Sutherland, J. M. Brandorff, R. J. Martin. // J. Asthma – 2004. – Vol. 41. – P. 863–868.
 125. Tashkin, D. P. Fixed airflow obstruction in asthma: a descriptive study of patient profiles and effect on treatment responses [Text] / D. P. Tashkin, B. E. Chipps, F. Trudo // J Asthma. – 2014. – Mar 19. [Epub ahead of print].
 126. The role of allergy in severe asthma [Text] / J. L. Kennedy [et al.] // Clin Exp Allergy. – 2012. – May; 42 (5). – P. 659–69.
 127. The role of respiratory viruses in the origin and exacerbations of asthma [Text] / Nikolaos G. Papadopoulos [et al.] // Current opinion in allergy and clinical immunology. – 2003. – Vol. 3, № 1. – P. 39–44.
 128. Von, H. L. Role of persistent infection in the control and severity of asthma: focus on Chlamydia pneumonia [Text] / H. L. Von // Eur. Respir. – 2002. – Vol. 19. – P. 546–556.
 129. Wan Tan, C. Viruses in asthma exacerbations [Text] / Tan C. Wan // Current opinion in pulmonary medicine. – 2005. – Vol. 11, № 1. – P. 21–26.
 130. Webley, W. C. The bronchial lavage of pediatric patients with asthma contains infectious Chlamydia [Text] / W. C. Webley [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 171. – P.1083–1088.
 131. Xepapadaki, P. Duration of postviral airway hyperresponsiveness in children with asthma: effect of atopy [Text] / P. Xepapadaki, N. G. Papadopoulos, A. J. Bossios // Allergy Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 116 (2). – P. 299–304.
 132. Yano, T. Association of Mycoplasma pneumoniae antigen with initial onset of bronchial asthma [Text] / T. Yano [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1994. – Vol. 149. – P. 1348–1353.