

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

АВРАМЕНКО ІРИНА ВІКТОРІВНА

УДК: 616.24-002-036-008-037

ДИСЕРТАЦІЯ
**КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАТУС ТА ПРОГНОЗУВАННЯ
ВІДДАЛЕНИХ НАСЛІДКІВ У ХВОРИХ З НЕГОСПІТАЛЬНОЮ
ПНЕВМОНІЄЮ ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ**

14.01.27 – пульмонологія

222 - медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



І.В. Авраменко

Науковий керівник: Перцева Тетяна Олексіївна, член-кор. НАМН України,
доктор медичних наук, професор

Дніпро – 2018

АНОТАЦІЯ

Авраменко І.В. Клініко-функціональний статус та прогнозування віддалених наслідків у хворих з негоспітальною пневмонією тяжкого перебігу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – Пульмонологія (222 медицина) – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2018.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової задачі пульмонології – з метою покращення якості життя хворих, що перенесли негоспітальну пневмонію тяжкого перебігу (НПТП) розроблені моделі прогнозування віддалених наслідків хворих на НПТП на основі поглибленого вивчення особливостей їх клініко-функціонального статусу, оптимізації оцінки загальноприйнятих клінічних, анамнестичних і лабораторних ознак в процесі спостереження протягом року.

Відповідно до мети і поставлених завдань дослідження проводилось в три етапи. Перший етап включав клініко-лабораторну оцінку стану 151 хворого на НПТП, які знаходились на стаціонарному лікуванні в терапевтичних (пульмонологічних) відділеннях та відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) клінічних лікарень м. Дніпро. Задачами цього етапу дослідження була верифікація діагнозу та виключення хворих з іншими захворюваннями, що імітують НПТП. Діагностику та формулювання діагнозу проводили відповідно до діючих нормативних документів та наказів МОЗ України.

На другому етапі у відповідності до критеріїв включення/виключення, було обстежено 88 пацієнтів віком від 20 до 82 років (середній вік – $47,6 \pm 1,7$ років), 42 (47,7 %) пацієнтів чоловічої статі і 46 (52,3 %) – жіночої статі, з діагнозом «Негоспітальна пневмонія, тяжкий перебіг», які відповідно до дизайну роботи були розділені на 2 групи:

1 група — 33 пацієнти з негоспітальною пневмонією тяжкого перебігу (НПТП) з великим обсягом ураження легеневої тканини — середній вік — $51,4 \pm 2,82$ роки, жінки — 12 (36,4 %), чоловіки — 21 (63,6 %);

2 група — 55 пацієнтів з НПТП з невеликим об'ємом ураження легеневої тканини — середній вік — $45,2 \pm 2,07$ років, жінки — 34 (61,8 %), чоловіки — 21 (38,2 %)

За даними дослідження групи були статистично порівняними за віком пацієнтів ($p < 0,1$) і статтю ($p < 0,05$), за кількістю курців (30,3 % і 21,8 % відповідно ($p > 0,05$)) і кількістю пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням (69,7 % і 54,5 %), що дозволяє стверджувати про репрезентативність та порівнюваність отриманих результатів.

Контрольну групу склали 10 клінічно практично здорових осіб, з них 6 (60 %) чоловіків і 4 (40 %) жінки, середній вік $51,1 \pm 5,6$ років. Основна і контрольна групи були статистично порівняними за віком і статтю пацієнтів — $p > 0,05$ при усіх порівняннях між групами.

Для досягнення мети було проаналізовано клініко-функціональний стан хворих, фактори ризику виникнення НПТП та особливості клінічного перебігу захворювання, що можуть впливати на формування віддалених наслідків.

На третьому етапі (візити 3, 4, 5, 6, 7). проводилось динамічне спостереження протягом року за хворими, що перенесли НПТП з метою визначення можливих віддалених наслідків захворювання шляхом моніторингу клініко-функціонального стану пацієнтів впродовж року після одужання.

За нашими даними виявлено, що початок реєстрації пікового рівню захворюваності на НПТП не співпадає класичними строками, а саме пік припадає на постепідеміологічний період. При чому максимальний рівень госпіталізації серед чоловіків спостерігався у січні (19,0 %), в той час як жінки частіше госпіталізувались в грудні та лютому (21,7 %) у осіб жіночої статі

Також доведено, що особи чоловічої статі переважно старшої вікової групи мають вірогідно більш важкий перебіг НПТП ($p < 0,05$) переважно за

рахунок вираженості задишки та важкості легеневої недостатності, що корелює зі змінами показників функції зовнішнього дихання при спірометрії і супроводжується вірогідно більш високим рівнем запальних маркерів при обстеженні, що призводить до збереження значного відсотка залишкових змін ($p > 0,05$). До факторів тяжкості перебігу НП також належать тривале самолікування та пізні звернення за кваліфікованою допомогою.

У всіх пацієнтів з НПТП уточнені дані щодо особливостей порушення функції зовнішнього дихання (ФЗД) та проаналізовано динаміку їх змін протягом року після одужання. Порушення ФЗД реєструвалися у 75 % хворих з НП тяжкого перебігу, переважно у пацієнтів 1 групи (90,9 % проти 65,5 % випадків відповідно; $p < 0,01$) та чоловіків (88,1 % проти 63,0 % у жінок; $p < 0,01$), що корелювало з самооцінкою хворими тяжкості свого стану ($r_s = 0,329$, $p < 0,05$). Також, в структурі вираженості порушень ФЗД за рестриктивним типом у пацієнтів обох груп переважали зміни помірного ступеню (82,4 % і 65,0 % відповідно), в той час як при обструктивному типі порушень зміни ФЗД у пацієнтів, госпіталізованих у ВРІТ, були значними і різкими (61,5 % і 31,2 %; $p < 0,05$). Збереження порушень ФЗД через 1, 3, 6, 12 місяців після одужання відповідно визначалось у 59,1 %, 31,8 %, 15,9 % і 5,7 % спостережень, з найкращою динамікою у пацієнтів 2 групи, жіночої статі та при рестриктивному характері змін ФЗД ($p < 0,05$). Предикторами збереження порушень ФЗД понад 6 місяців були: тривалість самолікування до госпіталізації, вираженість нейтрофільного зсуву вліво, висока ЧДР, тривалість лихоманки і збереження кашлю з мокротинням під час захворювання ($p < 0,05$).

Частота збереження рентгенологічних ознак змін у легенях пацієнтів з НПТП становило 92,0 % через 1 місяць після одужання, 73,9 % – через 3 місяці, 35,2 % – через 6 місяців, а розвиток фіброзу легень через 12 місяців після перенесеного захворювання діагностувався у 27,3 % випадків. Нормалізація показників рентгенологічної картини протягом 6 і 12 місяців після перенесеної хвороби відбувалась повільніше ($p < 0,05$) у пацієнтів 1

групи, чоловічої статі і віком старше за 60 років. Факторами, що корелюють з тривалістю відновлення рентгенологічної картини та ризиком формування фібротичних змін ($p < 0,05$) є: виразність легеневої недостатності, рівні ферменту TGF β і СРБ на момент госпіталізації ($r = 0,229$, $p < 0,05$), збереження змін ФЗД понад 3 місяців та наявність ($r = 0,240$, $p < 0,05$) і тривалість кашлю з виділенням слизово-гнійного мокротиння понад 10 діб від початку захворювання ($r = 0,315$, $p < 0,05$).

Доведено можливість використання показників системного запалення (СРБ понад 87 мг/л на момент початку захворювання) та фіброзу (Transforming growth factor beta – TGF β понад 21000 пг/мл) для оцінки ризику формування віддалених наслідків захворювання.

Розроблено оціночні таблиці і математичні моделі, які дозволяють за клініко-анамнестичними і лабораторними показниками, отриманими у хворих при госпіталізації, а також за даними спірографічного дослідження через 3 місяця після одужання, прогнозувати можливий розвиток віддалених рентгенологічних (фібротичних) змін в легенях через 6 місяців і 12 місяців після клінічного одужання з точністю 90,9 % (95% ДІ: 84,9 – 96,9 %).

Ключові слова: тяжка негоспітальна пневмонія, порушення функції зовнішнього дихання, фіброз легень, рентгенологічні зміни, математична модель, прогнозування наслідків пневмонії, прогноз.

ABSTRACT

Avramenko I.V Clinical and functional status and prediction of long-term consequences in patients who suffered severe community-acquired pneumonia. – The manuscript.

The dissertation for the degree of a Candidate of Medical Sciences in the specialty 14.01.26 - Pulmonology (222 – Medicine). – State Establishment “National Institute of Phthisiology and Pulmonology named by F.G. Yanovsky National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, 2018

The dissertation have considered the theoretical generalization and a new solution of the actual scientific problem of pulmonology – in order to improve the quality of the life of patients who have suffered severe community-acquired pneumonia (SCAP) developed prognostic recommendations for predicting long-term consequences of the disease on the basis of in-depth study of the features of their clinical and functional status, generally accepted clinical, anamnestic and laboratory features, and monitoring the patient's condition throughout the year.

In accordance with the goals and objectives of the study, the study has been conducted in three stages. The first stage included a clinical and laboratory assessment of the condition of 151 patients with SCAP, who were on inpatient treatment in the therapeutic (pulmonary) departments and the department of intensive care (DIC) of the clinics of the city of Dnipro. The objectives of this phase of the study were to verify the diagnosis and exclusion of patients with other diseases simulating SCAP. Diagnosis and formulation of the diagnosis were conducted in accordance with the current normative documents and orders of the Ministry of Health of Ukraine.

The second stage, according to the inclusion / exclusion criteria, had 88 patients aged 20 to 82 years old (mean age $47,6 \pm 1,7$ years), 42 (47,7 %) male patients and 46 (52,3 %) – female diagnosed with “Severe community-acquired pneumonia” which, according to the work structure have been divided into 2 groups:

Group 1 – 33 patients with severe community-acquired pneumonia (SCAP) with a large amount of lung tissue damage – the average age is – $51,4 \pm 2,82$ years, women – 12 (36,4 %), men - 21 (63,6 %);

Group 2 - 55 patients with SCAP with a small amount of lung tissue damage – mean age – $45,2 \pm 2,07$ years, the average age is mean age – $45,2 \pm 2,07$ years, female – 34 (61,8 %), men – 21 (38,2 %).

According to the study, the groups were statistically comparable in terms of age of the patients ($p < 0,1$) and sex ($p < 0,05$), in the number of smokers (30,3% and 21,8% respectively ($p > 0,05$)) and the number of patients with overweight and

obesity (69,7 % and 54,5 %), which suggested the representativeness and comparability of the results.

The control group consisted of 10 clinically practically healthy persons, 6 of which (60 %) were men and 4 (40 %) – were women, with an average age of $51,1 \pm 5,6$. The main and control groups were statistically comparable in age and gender of the patients – $p > 0,05$ in all comparisons between the groups.

To achieve the goal, the clinical and functional status of patients, the risk factors for SCAP and the clinical course of the disease that may have an impact on the formation of long-term consequences have been analyzed.

In the third stage (visits 3, 4, 5, 6, 7), a dynamic observation has been conducted during the year for the patients who have undergone SCAP to determine the possible remote effects of the disease by monitoring the clinical and functional state of patients during the year after recovery.

According to our data, it has been found that the onset of registration of the peak level of morbidity in the SCAP does not coincide with the classical terms, namely, the peak falls on the post-epidemiological period. In addition, the maximum hospitalization rate among men was observed in January (19,0 %), while women were more often hospitalized in December and February (21,7 %).

It has also been proved that male of the predominantly older age group have a significantly more severe CAP ($p < 0,05$) due to the severity of shortness of breath and the severity of pulmonary insufficiency, which correlates with changes in the parameters of external respiration during spirometry and is accompanied by a significantly higher level inflammatory markers in the survey, which leads to a significant percentage of residual changes ($p > 0,05$). Prolonged self-medication and late appeals for qualified assistance also mean factors of the severity of the course of the CAP.

In all patients with SCAP, data on the characteristics of external respiratory function disorders (RFD) have been refined and the dynamics of their changes during the year after recovery has been analyzed. RFD disorders have been recorded in 75% of patients with severe CAP, mainly in patients of the 1st group (90,9 % vs.

65,5 % of cases, respectively, $p < 0,01$) and men (88,1 % vs. 63,0 % in women); $p < 0,01$), which correlated with the self-rating of patients with severity of their condition ($r_s = 0,329$, $p < 0,05$). Also, moderate degrees of prevalence (82,4 % and 65,0 % respectively) prevailed in the structure of severity of violations of RFD by restrictive type in patients of both groups, while in obstructive type of violations of RFD in patients who had been hospitalized in DIC, were significant and sharp (61,5 % and 31,2%, $p < 0,05$). Preservation of RFD disorders after 1, 3, 6, 12 months after recovery has been determined accordingly in 59,1 %, 31,8 %, 15,9 % and 5,7 % of observations, with the best dynamics in patients of the 2nd group, female and at the restrictive nature of changes in RFD ($p < 0,05$). The predictors of preservation of RFD violations for more than 6 months were the following: the duration of self-treatment before hospitalization, the severity of the neutrophilic shift to the left, high respiratory rate, duration of fever and preservation of cough with sputum during the disease ($p < 0,05$).

The preservation rate of the radiological signs of changes in the lungs of patients with SCAP was 92,0 % 1 month after recovery, 73,9 % in 3 months, 35,2 % in 6 months, and the development of lung fibrosis 12 months after the transmitted disease has been diagnosed in 27,3 % of cases. Normalization of the X-ray pattern over 6 and 12 months after the disease has become slower ($p < 0,05$) in patients of the 1st group, males and over people 60 years old. The factors that correlate with the duration of the renewal of the radiographic picture and the risk of fibrotic changes ($p < 0,05$) are: pulmonary insufficiency, level of the enzyme TGF β and CRP at the time of hospitalization ($r = 0,229$, $p < 0,05$), preservation of changes RFD over 3 months and presence ($r = 0,240$, $p < 0,05$) and duration of cough with mucosal purulent sputum release for more than 10 days from onset of the disease ($r = 0,315$, $p < 0,05$).

The possibility to use systemic inflammation (SRB over 87 mg/L at the onset of the disease) and fibrosis (Transforming growth factor beta - TGF β over 21000 pg/ml) has been proven to evaluate the risk of long-term effects of the disease.

The evaluation tables and mathematical models have been developed, which allow to predict the possible development of remote x-ray (fibrotic) changes in the lung after 6 months and 12 months after clinical recovery with an accuracy of 90,9 % using clinical and anamnestic and laboratory parameters (obtained during hospitalization), as well as according to the spirographic study 3 months after recovery. (95 % CI: 84,9 – 96,9 %).

Key words: severe community-acquired pneumonia, violation of the function of external respiration, pulmonary fibrosis, X-ray changes, mathematical model, prediction of pneumonia effects, prognosis.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Авраменко І. В. Особенности нарушения функции внешнего дыхания у больных тяжелой негоспитальной пневмонией [Текст] / І. В. Авраменко // Лікарська справа. 2014. № 3-4(1127). С. 66–72. *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Scopus.*

2. Авраменко І. В. Оцінка змін функції зовнішнього дихання у пацієнтів після тяжкої негоспітальної пневмонії в динаміці протягом року [Текст] / І. В. Авраменко // Буковинський медичний вісник. 2016. Т. 20, № 2 (78). С. 9–15. *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Ulrichsweb TM Global Serials Directory.*

3. Перцева Т. О. Гендерные и возрастные особенности течения тяжелой негоспитальной пневмонии у больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией [Текст] / Т. О. Перцева, І. В. Авраменко // Український пульмонологічний журнал. 2015. № 1. С. 35–39. *(Пошукач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку). Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus TM*

4. Авраменко І. В. Особливості клінічного перебігу тяжкої негоспітальної пневмонії [Текст] / І. В. Авраменко // Медичні перспективи.

2015. Т. XX. № 2. С. 47–53. *Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Index Copernicus, Google Scholar.*

5. Авраменко І. Особенности распространности и течения негоспитальной пневмонии [Текст] /І.Авраменко // ScienceRise. Medical Science. 2017. №5 (13). Р. 47–51. *Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Index Copernicus TM, РИИЦ.*

6. Перцева Т. О. Особливості лабораторних показників перебігу тяжкої негоспітальної пневмонії у пацієнтів [Текст]/ Т. О. Перцева, І. В. Авраменко// Медичні перспективи. 2017. Т. XXII. № 2. С. 24–31. *(Пошукач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку). Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Index Copernicus, Google Scholar.*

7. Авраменко І. В. Нарушение функции внешнего дыхания у пациентов с тяжелой негоспитальной пневмонией / І. В. Авраменко// Наука. Инновации. Прогресс: матеріали XXIX Міжнародної науково-практична конференції. – Чернівці, 29-30 листопада 2015 р. : тези доп. – С.23-25.

8. Авраменко І. В. Прогнозування збереження патологічних змін на рентгенограмі (формування фіброзу) після перенесеної тяжкої негоспітальної пневмонії / І. В. Авраменко// Проблеми і перспективи практичної реалізації: матеріали XXXVI Міжнародної науково-практична конференція. – Чернівці, 15-16 березня 2016 р. : тези доп. – С.24-29

9. Авраменко І. В. Оцінка віддалених рентгенологічних наслідків у хворих, що перенесли тяжку негоспітальну пневмонію / І. В. Авраменко// Терапевтичні читання: Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів: Збірник тез. – Івано-Франківськ, Яремче, 6-7 жовтня 2016р. : тези доп. – С.3-4

10. Авраменко І. В. Оцінка рентгенологічних змін у пацієнтів після тяжкої негоспітальної пневмонії в динаміці протягом року / І. В. Авраменко // Актуальні питання внутрішньої медицини: тези наукових доповідей науково-

практичної конференції. – м. Дніпропетровськ, 18–19 травня 2016 р. – Дніпропетровськ, 2016.: тези доп. – С. 153.

11. Авраменко І. В. Діагностична цінність маркеру TGF β у пацієнтів, що перенесли тяжку негоспітальну пневмонію / І. В. Авраменко// Актуальні питання внутрішньої медицини : Тези наукових доповідей науково-практичної конференції. – м. Дніпропетровськ, 18–19 травня 2017 р. – Дніпропетровськ, 2017. : тези доп. – С. 76.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ABSTRACT	Ошибка! Закладка не определена.
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА	9
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	15
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1	24
СТАН ТА СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ТЯЖКОЇ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	24
1.1 Актуальність проблеми тяжкої негоспітальної пневмонії та її соціального значення в Україні та світі на сучасному етапі розвитку суспільства	25
1.1.1 Діагностика і оцінка ступеню тяжкості негоспітальної пневмонії ..	28
1.2 Значення лабораторних методів при верифікації діагнозу НПТП ...	32
1.2.1 Роль маркерів системного запалення при НПТП.....	33
1.3 Значення фактору TGF β в розвитку фібротичних змін в легенях при НПТП	35
1.4 Роль оцінювання функції зовнішнього дихання при НПТП.....	39
1.5 Сучасний стан питань динамічного нагляду за хворими, що перенесли тяжку пневмонію	42
РОЗДІЛ 2	45
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	45
2.1 Дизайн дослідження та загальна характеристика хворих.....	45
2.2 Методи дослідження.....	51
2.2.1 Загально-клінічні методи дослідження.....	53
2.2.2 Методи вимірювання антропометричних даних	56
2.2.3 Методики спеціальних лабораторних досліджень	56
2.2.4 Методика дослідження функції зовнішнього дихання	57
2.2.5 Методика проведення опитування	58

2.2.6 Методика проведення дихальної гімнастики	58
2.2.7 Методи статистичної обробки результатів.....	61
РОЗДІЛ 3	63
ОЦІНКА КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ХВОРИХ НА ТЯЖКУ НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ.....	63
3.1 Гендерно-вікові особливості поширеності і перебігу негоспітальної пневмонії	63
3.2 Особливості клінічного перебігу тяжкої негоспітальної пневмонії у пацієнтів	69
3.3. Особливості лабораторних показників перебігу тяжкої негоспітальної пневмонії у пацієнтів	75
РОЗДІЛ 4	84
ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ПНЕВМОНІЄЮ ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ	84
4.1 Оцінка змін функції зовнішнього дихання у пацієнтів з НПТП	84
4.2 Оцінка змін функції зовнішнього дихання у пацієнтів після НПТП в динаміці протягом року	91
РОЗДІЛ 5	102
ОСОБЛИВОСТІ РЕНТГЕНОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ПАЦІЄНТІВ З ПНЕВМОНІЄЮ ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ ТА ЇХ ПРОГНОЗУВАННЯ У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ	102
5.1 Оцінка рентгенологічних змін у пацієнтів з НПТП	102
5.2 Оцінка рентгенологічних змін у пацієнтів після НПТП в динаміці протягом року	103
5.3 Прогнозування формування фіброзних змін на рентгенограмі у пацієнтів з НПТП у віддаленому періоді.....	110
5.3.1 Прогнозування наявності порушень на рентгенограмі через 6 місяців після клінічного одужання	111
5.3.2 Прогнозування наявності порушень на рентгенограмі через 12 місяців після клінічного одужання.....	115
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	121

ВИСНОВКИ..... 130

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... 132

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... 133

ДОДАТОК А..... 151

ДОДАТОК В..... 156

ДОДАТОК С..... 158

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АБТ	– антибактеріальна терапія
АТ	– артеріальний тиск
ВООЗ	– Всесвітня Організація Охорони Здоров'я
ВРІТ	– відділення реанімації та інтенсивної терапії
ГРВЗ	– гострі респіраторні вірусні захворювання
ДН	– дихальна недостатність
ЕКГ	– електрокардіографія
ЕхоКГ	– ехокардіографія
ЖЄЛ	– життєва ємність легень
ЗАК	– загальний аналіз крові
ІІ	– інтерлейкіни
ІЛФ	– ідіопатичний легеневий фіброз
ІМТ	– індекс маси тіла
ІНДШ	– негоспітальні інфекції нижніх дихальний шляхів;
КТ ОГП	– комп'ютерна томографія органів грудної порожнини
ЛН	– легенева недостатність
НІНДШ	– негоспітальні інфекції нижніх дихальний шляхів;
НП	– негоспітальна пневмонія
НПТП	– негоспітальна пневмонія тяжкого перебігу
МКХ 10	– міжнародної статистичної класифікації хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я десятого перегляду;
мм.рт.ст.	– міліметр ртутного стовпчика;
ОГП	– органи грудної порожнини
ОФВ1	– об'єм форсованого видиху за 1 секунду
ОФВ1/ФЖЄЛ	– співвідношення об'єм форсованого видиху за першу секунду до оформованої життєвої ємності легень/форсованої життєвої ємності легень
СРБ	– С- реактивний білок

ТЕЛА	– тромбоемболія легеневої артерії
ТНП	– тяжка негоспітальна пневмонія
ФЖЄЛ	– форсована життєва ємність легень
ФЗД	– функція зовнішнього дихання
ФНП	– фактор некрозу пухлин
ЧДР	– частота дихальних рухів
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ХОЗЛ	– хронічне обструктивне захворювання легень
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів
ATS	– American Thoracic Society (Американське торакальне товариство)
BTS	– British Thoracic Society (Британське торакальне товариство)
ERS	– European Respiratory Society (Європейське респіраторне товариство)
IgG	– імуноглобуліни класу G
PORT	– Pneumonia Patient Outcomes Research Team (наукова команда з дослідження хворих на пневмонію);
Ro ОГП	– рентгенологічне обстеження грудної порожнини
SaO ₂	– saturation of O ₂ – сатурація кисню
SCAP	– severe community-acquired pneumonia
TGF β	– Transforming growth factor β – трансформуючий фактор росту β
WHO	– World Health Organisation – Всесвітня організація охорони здоров'я

ВСТУП

Актуальність теми. На сьогоднішній день загально визнано, що інфекційні хвороби нижніх дихальних шляхів (ІНДШ), та насамперед, негоспітальна пневмонія (НП) – поширена і актуальна клінічна проблема сучасної медицини в цілому та пульмонології зокрема [2, 33, 78, 112, 121, 123, 133]. Це, в першу чергу, зумовлено значною поширеністю даного захворювання в популяції [36, 57, 78, 123], досить високими показниками інвалідизації і смертності, суттєвими економічними втратами внаслідок тимчасової непрацездатності та розвитку можливих віддалених наслідків після цього захворювання [3, 4, 9, 10, 19, 34, 49, 59, 63, 64, 80, 87, 101, 107, 147].

Найбільший внесок у структуру світової смертності вносять саме інфекції нижніх дихальних шляхів. НП займають одне з перших місць в світі серед причин світової смертності від інфекційних захворювань та п'яте – серед усіх причин смертності [4, 8, 33, 108, 138]. Протягом останнього десятиліття особлива увага приділяється проблемам присвяченим особливостям клініко-лабораторних ознак тяжкої негоспітальної пневмонії (ТНП), покращенню діагностики, диференціальній діагностиці, оптимізації та індивідуалізації антибактеріальної терапії, що допомогло накопичити достатньо великий обсяг даних для напрацювання національних [63] і міжнародних рекомендацій по веденню хворих на НП, включаючи рекомендації Британського торакального товариства (British Thoracic Society (BTS), 2004, 2009 pp.), Європейського респіраторного товариства (European Respiratory Society (ERS), 2005 p.), погоджувальні рекомендації Американського товариства інфекційних хвороб (Infectious Diseases Society of America) та Американського торакального товариства (American Thoracic Society (ATS), 2007 p.) [78, 81, 112, 141], але, на жаль, питання своєчасної діагностики, сучасних антибактеріальних препаратів (АБП), новітньої апаратури для оксигенації та штучної вентиляції легень, об'єктивної оцінки тяжкості та ефективності призначеної терапії при тяжких НП (НПТП) досі не

вирішені до кінця. Головною метою сучасних рекомендацій є покращення діагностики і якості лікування хворих на пневмонію в амбулаторно-поліклінічній практиці та стаціонарі з урахуванням різноманітних модифікуючих факторів з позиції доказової медицини [6, 33].

Особливо актуально стоїть питання ведення хворих на негоспітальну пневмонію тяжкого перебігу НПТП у хворих працездатного та похилого віку, за наявності тяжкої супутньої патології, у осіб з тяжкими згубними звичками та іншими модифікуючими факторами [2, 4, 11, 12], що часто супроводжується утрудненою діагностикою, стрімким розвитком тяжких ускладнень, у тому числі, вираженої дихальної недостатності (ДН) та розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому [2, 35, 73, 95, 100, 111, 130, 145].

Чисельні сучасні дослідження, присвячені особливостям клініко-лабораторних ознак НПТП [2, 4, 9, 58, 83, 106], покращенню діагностики, диференціальної діагностики НПТП, оптимізації та індивідуалізації антибактеріальної терапії (АБТ) [6, 7, 47, 76, 103], але дуже мало робіт зачіпають проблеми реабілітації хворих під час лікування та після перенесеного захворювання, прогнозування віддалених наслідків та виявлення факторів високого ризику формування таких. Загалом питання комплексного взаємозв'язку перебігу тяжкої негоспітальної пневмонії та віддалених наслідків цього захворювання, оцінка якості життя хворих, що перенесли ТНП з урахуванням тяжкості перебігу, ще й дотепер майже не вивчалися.

Зазначимо, що останні офіційні рекомендації щодо методів динамічного спостереження за хворими та реабілітації після перенесеної пневмонії датуються 1986 роком, але і в них не надається уваги питанням прогнозування віддалених наслідків захворювання.

Це ще раз підкреслює, що питання комплексного взаємозв'язку перебігу НПТП та віддалених наслідків цього захворювання, оцінка якості життя хворих з урахуванням тяжкості перебігу в сучасному науковому

просторі вивчені недостатньо. Враховуючи тенденції новітнього розвитку задач сучасної медицини, можливості прогнозування ймовірних віддалених наслідків у хворих під час лікування та після перенесеного захворювання може розглядатися як новий крок до покращення якості життя пацієнтів після НПТП.

Все вище зазначене наголошує актуальність питання динамічного вивчення стану хворих під час хвороби та після перенесення НПТП, вивчення можливості прогнозування ймовірних віддалених наслідків пневмонії під час лікування та після нього, що стало основною формування напрямку роботи, постановку мети і задач дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планових комплексних науково-дослідних робіт кафедри факультетської терапії та ендокринології (після реорганізації 1 вересня 2015 р. – кафедри внутрішньої медицини 1) Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» «Особливості діагностики та медичної реабілітації при захворюваннях бронхо-легеневої системи» ІН.14.11 (державний реєстраційний № 0111U001371) та «Визначення особливостей клініки, діагностики, лікування та медичної реабілітації хворих при захворюваннях бронхо-легеневої системи» ІН.27.14 (державний реєстраційний № 0114U005305).

Мета і задачі дослідження. Метою роботи є розробити модель прогнозування віддалених наслідків у хворих на негоспітальну пневмонію тяжкого перебігу (НПТП) на основі вивчення особливостей їх клініко-лабораторного і функціонального статусу в процесі спостереження.

Для досягнення мети були поставлені наступні **задачі дослідження:**

1. Проаналізувати клініко-функціональний стан хворих, фактори ризику розвитку НПТП та особливості клінічного перебігу захворювання, що можуть впливати на формування віддалених наслідків.

2. Встановити особливості порушення функції зовнішнього дихання (ФЗД) у пацієнтів з НПТП та відстежити її динаміку протягом року після перенесення захворювання.
3. Дослідити особливості рентгенологічних змін у хворих на НПТП та їх динаміку протягом року спостереження.
4. Визначити диференціально-діагностичну значущість маркеру системного запалення (С-реактивного білка (СРБ)) та фактору фіброзу (Transforming growth factor beta – TGF β) у хворих на НПТП.
5. Обґрунтувати підходи до динамічного спостереження хворих на НПТП та розробити моделі прогнозування віддалених наслідків у таких пацієнтів на основі вивчення особливостей їх лабораторного і клініко-функціонального статусу в процесі спостереження.

Об'єкт дослідження: негоспітальна пневмонія тяжкого перебігу (НПТП).

Предмет дослідження: клініко-функціональний статус, рентгенологічні дані та показники ФЗД, діагностична та прогностична значущість маркерів системного запалення та маркерів фіброзу у хворих на НПТП.

Методи дослідження: загальноприйняті клінічні (опитування, збір анамнезу, огляд хворих, фізикальне обстеження), лабораторні (загальні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові) та інструментальні методи (рентгенологічні методи, КТ-ОГП, пульсоксиметрія) – для верифікації діагнозу та диференціальної діагностики НПТП; антропометричне обстеження з розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) – для оцінки факторів ризику; імуноферментні – сироватковий рівень СРБ імунотурбодиметричним методом – для оцінки виразності системного запалення; визначення рівня TGF β методом імуноферментного аналізу – для оцінки можливості фібротичних змін легеневої тканини; визначення наявності і виразності вентиляційних порушень (порушень ФЗД) за допомогою метода комп'ютерної спірометрії; статистичні методи (з використанням

параметричних і непараметричних критеріїв, дисперсійним аналізом ANOVA і Краскела-Уолліса (KW-H), Хі-квадрат Пірсона (χ^2), ROC-аналізу і теореми Байєса та послідовним (секвенціальним) аналізом А. Вальда).

Наукова новизна отриманих результатів. У роботі уточнені наукові дані щодо можливих віддалених наслідків НПТП в процесі динамічного спостереження за хворими протягом року.

Доповнені наукові дані щодо особливостей клініко-функціонального статусу, змін ФЗД, рентгенологічних змін у хворих на НПТП та їх зв'язок з фактором фіброзу TGF β і маркерами системного запалення у хворих на НПТП.

Вперше встановлено, що TGF β є додатковим фактором, який асоціюється з тяжкістю віддалених наслідків НПТП.

Сформовано критерії і надані рекомендації щодо формування групи високого ризику та прогнозування можливих віддалених патологічних змін у хворих на НПТП.

Вперше створена математична модель прогнозу розвитку можливих віддалених патологічних змін у хворих, що перенесли НПТП.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено спосіб прогнозування віддалених наслідків у хворих НПТП на основі клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних даних в процесі спостереження завдяки використанню створеної математичної моделі.

Запропоновано вивчення маркерів системного запалення для уточнення тяжкості перебігу НПТП. Доведено можливість використання маркерів системного запалення (СРБ) та фіброзу (TGF β) для оцінки ризику формування віддалених наслідків захворювання.

Результати досліджень впроваджено у практичну діяльність закладів охорони здоров'я України: у роботу відділення пульмонології Сумської обласної клінічної лікарні, терапевтичного відділення Тернопільської міської комунальної лікарні №2, терапевтичного відділення та відділення

анестезіології та інтенсивної терапії Комунального закладу «Дніпропетровська друга міська клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради»; а також у навчальний процес на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», кафедрі первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики-сімейної медицини Державного вищого навчального закладу «ТДМУ імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» та кафедрі сімейної медицини Сумського державного університету.

Особистий внесок здобувача. Мета роботи та основні напрями її розкриття були сформульовані разом з науковим керівником, член-кореспондентом НАМН України, доктором медичних наук, професором Т. О. Перцевою. Самостійно проведений патентно-інформаційний пошук з даної проблеми та аналіз сучасних вітчизняних і зарубіжних літературних джерел. Особисто проводились добір та курація хворих, виконання запланованих функціональних досліджень, оцінка даних за шкалами, забір клінічного матеріалу. Заплановані дослідження крові проводились на базі Діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії», м. Дніпро. Самостійно проведений аналіз, статистична обробка отриманих результатів, опубліковані результати, написані всі розділи дисертаційної роботи. Разом з науковим керівником сформульовані висновки та практичні рекомендації, які автор впровадила в роботу лікувальних закладів. Здобувачем не використовувались розробки та ідеї співавторів публікацій.

Дисертаційна робота виконана на клінічних базах кафедри внутрішньої медицини 1, а також кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Державного закладу «Дніпропетровська медична академія «Міністерства охорони здоров'я України»» та на базах відділень реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ), пульмонологічних та терапевтичних відділень міських клінічних лікарень Дніпропетровського регіону.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідались на конференції, присвяченій пам'яті видатних вчених, лікарів-терапевтів, кардіологів Дніпропетровщини та України: Дзяка Віктора Миколайовича (1920 – 1981) та Попової Катерини Василівни (1925 – 2006) «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м. Дніпропетровськ, 2015 р.), XXIX Міжнародній науково-практичній конференції «Наука. Інновації. Прогрес» (м. Чернівці, 2015 р.), науково-практичній конференції до 100-річчя Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м. Дніпро, 2016 р.), XXXVI Міжнародній науково-практичній конференції «Проблеми і перспективи практичної реалізації» (м. Чернівці, 2016 р.).

Апробація дисертаційної роботи проведена на розширеному міжкафедральному засіданні співробітників кафедр терапевтичного профілю Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» 22 червня 2017 р.

Публікації. Результати проведених досліджень опубліковані у 11 наукових працях, серед яких 6 статей, з яких 5 у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України (із них 1 стаття у журналі, зареєстрованому у міжнародній наукометричній системі Scopus; 1 стаття у зарубіжному віданні, 4 – у журналах, зареєстрованих у міжнародній наукометричній системі Index CopernicusTM); 5 тез доповідей у матеріалах міжнародних конгресів та науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 150 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 19 таблицями та 38 рисунками, складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 3 розділів з описанням власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків та переліку літератури, що містить 157 використаних джерел, з яких 35 – вітчизняних, 122 – іноземних).

РОЗДІЛ 1

СТАН ТА СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ТЯЖКОЇ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

НП – це гостре інфекційне захворювання, що набуває поза лікувальним закладом, переважно бактеріальної етіології, яке характеризується вогнищевим ураженням респіраторних відділів легень та наявністю внутрішньоальвеолярної ексудації. Сучасна класифікація НП враховує умови та особливості інфікування тканини легень, а також стан імунної реактивності організму хворого [37, 38].

Відповідно до сучасного уявлення НП підрозділяють на такі види: 1) НП у пацієнтів із відсутністю виражених порушень імунітету; 2) НП у пацієнтів із вираженими порушеннями імунітету: а) синдром набутого імунодефіциту (вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ)), б) інші захворювання/патологічні стани; 3) аспіраційна пневмонія. Крім того, залежно від тяжкості захворювання розрізняють пневмонію легкого, середньотяжкого та тяжкого перебігу.

Приблизно 10 % випадків НП можна віднести до таких, що потребують лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ), тобто тяжкого перебігу НП [52, 70, 95, 121].

Згідно з Наказом МОЗ України № 128 від 19.03.2007 та проекту клінічних настанов МОЗ України 2013 року [38, 52], слід дотримуватись такого визначення пневмонії з тяжким перебігом: це особлива форма захворювання різної етіології, яка проявляється тяжким інтоксикаційним синдромом, гемодинамічними змінами, вираженою дихальною недостатністю (ДН) та/або ознаками тяжкого сепсису або септичного шоку, характеризується несприятливим прогнозом та потребує проведення інтенсивної терапії. Аналогічним до цього визначення є поняття негоспітальна пневмонія IV групи або категорії, яка потребує госпіталізації у ВРІТ.

1.1 Актуальність проблеми тяжкої негоспітальної пневмонії та її соціального значення в Україні та світі на сучасному етапі розвитку суспільства

Багато років поспіль НПТП впевнено утримує лідируюче місце серед ІНДШ, привертаючи увагу чисельної наукової медичної спільноти [41]. Насамперед, це пов'язано зі значною поширеністю захворювання та досить високим рівнем смертності, що загалом призводить до величезних економічних збитків у всіх країнах світу незалежно від рівня їх розвитку [14, 51, 52, 66, 67, 71, 154].

Спираючись на сучасні світові дані, у структурі загальних причин смертності пневмонія посідає п'яте місце, а серед інфекційних захворювань – взагалі перше [138]. Щорічний ріст захворюваності на НП у загальній популяції спостерігається починаючи з кінця 70-х початку 80-х років минулого століття. Так, у 2006 році, на Україні вона становила 384 на 100 тис. дорослого населення, при летальності – 1,0 %, у 2013 р. складала 448,7 випадку на 100 тис. населення, смертність – 12,0 випадку на 100 тис. населення, а летальність – 1,08 % [13, 67], а у 2014 році – 392,7 на 100 тис. при летальності – 1,15°% [50]. Дані по захворюваності на НП у Дніпропетровській області співставні із такими по Україні, і демонструють збільшення кількості хворих з 381,6 на 100 тис. у 2012 році до 407,9 на 100 тис. у 2014 році [50]. Однак навіть ці показники не в повній мірі відображають рівень справжньої захворюваності і смертності [32].

За загальноєвропейськими даними та за даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ), НП не тільки є однією з провідних причин смертності в структурі інфекційних захворювань а, окрім цього, відповідальна за суттєве додаткове економічне навантаження на систему охорони здоров'я [108, 140]. Багато зусиль та увагу світової медичної спільноти направлено для вирішення питань удосконалення підходів до діагностики та лікування ІНДШ. Причинами формування значних витрат (рис 1.1) є не тільки формування тимчасової непрацездатності пацієнтів, а

також значним відсотком нераціонального використання антибактеріальних препаратів. Так, у Європі та США антибіотики призначаються у більш ніж двох третинах випадків негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів (НІНДШ), що є неприпустимим з огляду на зростання резистентності мікроорганізмів [134]. Для наглядності наведемо інформацію ВООЗ про те що, вартість лікування антибіотиками пацієнтів, що страждали на пневмонію в 66 країнах, в яких проводиться моніторинг показників виживання в рамках ініціативи «Відлік часу до 2015 року», становив приблизно 109 мільйонів доларів США в рік. (Ціна лікування включала вартість антибіотиків і засобів діагностики пневмонії).

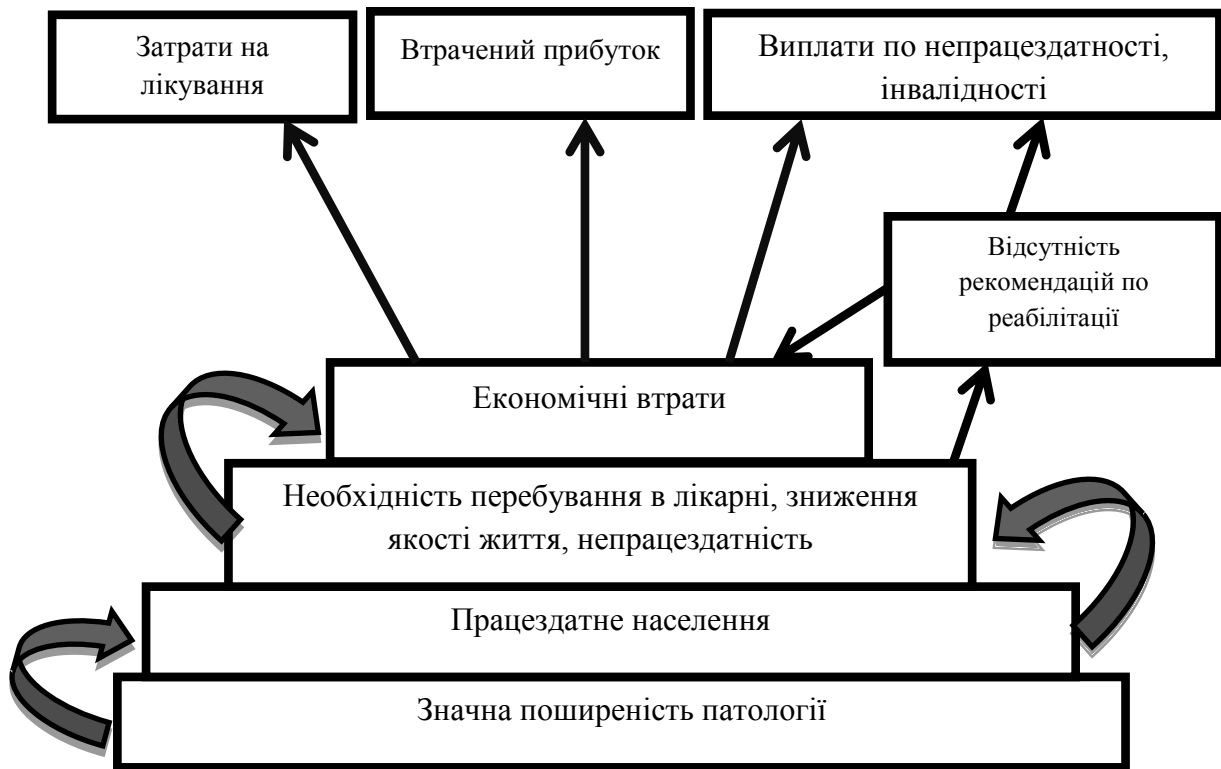


Рис. 1.1. Схема, що ілюструє економічну значимість проблеми НП тяжкого перебігу.

Загальні економічні витрати на лікування хворих на пневмонію у США складають приблизно 10 мільярдів доларів щорічно. При цьому середня вартість курсу лікування одного пацієнта в амбулаторних умовах досягає близько 264 доларів, а в стаціонарі – 5700 доларів [22, 150]. В Україні

непрацездатність, зумовлена пневмонією, у 2010 р. становила 9,3 дня на 100 працюючих, при середній тривалості 19,9 дня на одного працюючого [48,51].

Слід також пам'ятати, що в економічну складову загальних затрат додатково також потрібно закладати і необхідність попередження віддалених наслідків після перенесеної НП, що призводитиме не тільки до підвищення рівня здоров'я населення в цілому, що в свою чергу буде знижувати рівень непрацездатності населення, але й також зможе попередити марні витрати на можливе помилкове повторне лікування у пацієнтів з наявними віддаленими наслідками (включаючи нераціональну АБТ, оскільки, ІНДШ, зокрема НП, є найбільш розповсюдженою причиною призначення АБТ, та за даними фармацевтичних компаній на їх лікування припадає приблизно 2/3 всіх антибактеріальних препаратів, що призначаються в світі) чи можливу інвалідизацію пацієнтів через виникнення фібротичних змін легеневої тканини.

Іншим важливим аспектом залишається варіативність перебігу НППП – від типового з загальноприйнятими клінічними проявами до атипового чи навіть малосимптомного, коли на перше місце виходить клініка ускладнень перебігу, прояви декомпенсації супутньої патології або поліорганної недостатності [42, 43, 84].

Доповнює загальну картину актуальності проблеми часте утруднення своєчасної діагностики через виникнення епізодів часткової недостатності або повної відсутності можливості отримати анамнестичні дані, що здебільшого обумовлено тяжкістю хворих при надходженні до стаціонару і/або запізними зверненнями за кваліфікованою медичною допомогою [42].

Існуюча напружена епідеміологічна, економічна та психологічна ситуація щодо негоспітальної пневмонії, на тлі питання всесвітнього зростання антибіотикорезистентності, через високий відсоток нераціонального використання АБТ, постійно викликає підвищену увагу до цього захворювання, що знаходить своє відображення у прийнятті низки міжнародних та національних консенсусів, рекомендацій та настанов з

питань етіології, патогенезу, класифікації, діагностики та лікування негоспітальної пневмонії (Великобританія, Канада, США, Франція, Україна, Росія) [16, 78, 94, 99, 154].

Актуальність цих питань та нагальна необхідність розробки особливого підходу до діагностики та лікування хворих ІНДШ в цілому, та НПТП зокрема, знайшла своє відображення у проекті клінічних настанов з ведення НП у дорослих осіб, розробленого Державною установою «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» [32].

Втім питання комплексного взаємозв'язку перебігу НПТП та віддалених наслідків цього захворювання, оцінка якості життя хворих з урахуванням тяжкості перебігу в сучасному науковому просторі вивчені недостатньо. Враховуючи тенденції новітнього розвитку задач сучасної медицини, можливості прогнозування ймовірних віддалених наслідків у хворих під час лікування та після перенесеного захворювання може розглядатися як новий крок до покращення якості життя пацієнтів після НПТП та зменшення додаткової економічної затратності для держави.

Таким чином пріоритетність сучасного наукового пошуку також полягає і у виявленні додаткових діагностичних та прогностичних критеріїв НПТП, при первинному обстеженні, пошук критеріїв можливого прогнозування віддалених наслідків після клінічного одужання.

1.1.1 Діагностика і оцінка ступеню тяжкості негоспітальної пневмонії

Сучасні вітчизняні [52, 66] і міжнародні [78, 88] настанови з лікування пневмоній підкреслюють необхідність якнайшвидше встановлення достовірного діагнозу НП для максимально швидкого призначення раціональної етіотропної терапії. Що в свою чергу піднімає питання необхідності розгляду правильності постановки і формування діагнозу НП.

Відповідно до загальноприйнятих світових критеріїв, розрізняють три типи формулювання діагнозу НП – достовірний діагноз НП, вірогідний

діагноз НП та недостовірний діагноз НП. Для встановлення достовірного діагнозу НП в Україні частіше за все використовують критерії визначені діючим Наказом МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р [52]: діагноз НП є визначеним (категорія доказів «А») за наявності підтвердженої рентгенологічної вогнищевої інфільтрації легеневої тканини і, принаймні, двох з нижчеперелічених ознак:

1. гострий початок захворювання з температурою тіла вище 38 °С;
2. кашель з виділенням мокротиння (в мазку пофарбованому за Грамом вміст нейтрофілів більше 25 та епітеліальних клітин менше 10 у полі зору при дослідженні не менше 8 – 10 полів зору при малому збільшенні);
3. фізикальні ознаки (притуплений або тупий перкуторний звук, ослаблене або жорстке бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та / або крепітації);
4. лейкоцитоз (більше $10 \cdot 10^9/\text{л}$) та/ або паличкоядерний зсув (більше 10%).

Діагноз НП можна вважати вірогідним при наявності характерної клінічної картини за тимчасової відсутності даних рентгенологічного дослідження. Недостовірним вважається діагноз за відсутності характерних вогнищево-інфільтративних змін при проведенні Ro-ОГП або комп'ютерної томографії ОГП.

Втім, виявляється, що наявність таких чітких визначень та критеріїв ТНП не забезпечує легке встановлення цього діагнозу на практиці, враховуючи різноманітність клініки та індивідуальні особливості пневмонії у кожному окремому випадку, особливо, якщо йдеться про НПТП.

Згідно до Наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 та проекту клінічних настанов МОЗ України 2013, 2015 років [52, 62, 64], слід дотримуватись наступного визначення пневмонії з тяжким перебігом – це особлива форма захворювання різної етіології, яка проявляється тяжким інтоксикаційним синдромом, гемодинамічними змінами, вираженою дихальною недостатністю (ДН) та / або ознаками тяжкого сепсису або

септичного шоку, характеризується несприятливим прогнозом та потребує проведення інтенсивної терапії. Як вже зазначалось, за різними літературними даними, близько 10 % випадків НП можна віднести до важкого перебігу, з високим рівнем додобової летальності (який при НПТП може становити близько 50 % [30, 39, 73, 135]), котрі потребують невідкладного лікування в умовах ВРІТ [52, 60, 70, 96].

Як зазначалось вище, загальноприйнятим золотим стандартом верифікації НПТП завжди були і дотепер залишаються клінічні прояви НП, підтверджені рентгенологічно та лабораторно [2, 52]. Однак, при НПТП через виникнення певних особливостей перебігу патогенезу «класичні» типові симптоми можуть бути стертими або повністю відсутніми. Системне запалення при НПТП на певному етапі втрачає свою захисну роль, змінює імунну відповідь та включає додаткові патологічні механізми, що можуть призводити до системних розладів, формування поліорганної недостатності та проявів різноманітної клінічної симптоматики [3, 55, 117].

На сучасному етапі лікарям запропонований цілий ряд діагностичних шкал, які активно розроблюються і вдосконалюються починаючи з 1997 р. провідними фахівцями з різних країн (ATS, ERS та BTS) і допомагають зорієнтуватися щодо можливої тяжкості перебігу НП, ризику летальності та потреби в респіраторній підтримці [104, 105, 122, 155].

Максимально вживаними методиками визначення тяжкості перебігу НП, які найбільш поширені в нашій країні, є розподіл хворих за клінічними групами та критерії важкого перебігу НП, визначені наказом МОЗ України № 128, шкали CURB - 65 (CRB - 65) [37, 83], Pneumonia Severity Index (PSI) також відомий як Pneumonia Outcomes Research Team (PORT) (1997 р.) [152, 156], критерії оцінки факторів ризику несприятливого перебігу BTS (2001р.), IDSA/ATS критерії (2007 р), а також шкалу SMART-COP або її скорочену версію SMRT-CO (2008 р.) (Додаток А 2) [46, 52, 86, 137, 152].

Відповідно до діючого наказу МОЗ України N°128, тяжкий перебіг НП верифікували за наявності у хворих не менше двох «малих» критеріїв або одного «великого» критерію [52].

«Малі» критерії:

- частота дихальних рухів (ЧДР) 30 за 1 хвилину і більше;
- порушення свідомості;
- сатурація кисню (SaO_2) менше 90 % за даними пульсоксиметрії;
- PaO_2 нижче 60 мм рт. ст.;
- систолічний артеріальний тиск (АТ) нижче 90 мм рт. ст.;
- ураження обох легень або багатьох часток легень;
- наявність порожнин розпаду, плеврального випоту.

«Великі» критерії:

- потреба у проведенні штучної вентиляції легень;
- швидке прогресування вогнищево-інфільтративних змін у легенях;
- септичний шок або необхідність введення вазопресорних препаратів протягом 4 годин і більше;
- гостра ниркова недостатність.

Однак, наведені критерії скоріше констатують саме тяжкий перебіг захворювання і не відображають в повній мірі можливість прогнозування ризику розвитку стану, що, у теперішній час, стає пріоритетним напрямком у веденні хворих з НП [47, 55, 118, 149].

Саме тому в останні роки у світовій практиці для оцінки тяжкості стану пацієнтів з НП, все частіше використовується шкала SMART-COP та її спрощена версія SMRT-CO [40, 65, 86]. Зустрічаються літературні дані, що свідчать на користь більш діагностичної точності у вирішенні питання тяжкості перебігу, і як результат вибору відповідного місця госпіталізації хворих на НП [27, 39, 69, 152].

Враховуючи усе, вищеперераховане сучасний лікар при верифікації НПТП та оцінці стану хворого повинен спиратись не лише на клінічні ознаки, а й володіти об'єктивними критеріями, для максимально швидкої

постановки достовірного діагнозу, своєчасно визначатись з тяжкістю перебігу, планом і місцем проведення необхідної терапії. Шведке визначення діагнозу і початок необхідної терапії в перші години захворювання особливо важливі для хворих саме з НПТП, що суттєво може знизити не тільки летальність ала і ризик несприятливих наслідків (в тому числі й віддалених).

1.2 Значення лабораторних методів при верифікації діагнозу НПТП

Сучасні лабораторно-інструментальні методи обстеження базуються на новітніх досягненнях сучасної фізики, хімії, імунології і вимагають для їх проведення більш-менш складних інструментів та обладнання і спеціально навченого медичного персоналу. Застосування цих методів дозволяє не тільки глибше вивчити захворювання, але і, що більш важливо, в деяких випадках забезпечує діагностику хвороби на стані доклінічного її розвитку. Методи лабораторного дослідження продовжують займати надзвичайно велике місце й широко застосовуються в клініці для підтвердження чи заперечення правильності шляху діагностичного пошуку.

Найбільш широко вживаним, але недостатньо специфічним методом дослідження НПТП є проведення загального аналізу крові (ЗАК). Наявність загальної запальної реакції не виключає можливості інших «масок» НП. Сама ж НП, особливо тяжка, за наявності супутньої патології, у літніх і ослаблених пацієнтів може перебігати без змін або з наявністю атипових змін у ЗАК. Втім, цей метод дослідження (за умов дотримання правил виконання аналізу) продовжує використовуватись для орієнтованої діагностики запалення, що проявляється лейкоцитозом або лейкопенією та «паличкаоядерним зсувом» та для оцінки стану хворого в динаміці [42].

Зважаючи все на це, медична спільнота активно спрямувала свої сили на пошуки специфічних запальних маркерів, які, виходячи з патогенезу НПТП, могли б вказати на високовірогідну наявність внутрішньоальвеолярного запалення [116].

1.2.1 Роль маркерів системного запалення при НПТП

В останні десятиліття активно ведеться пошук біологічних молекул, які могли б відображати тяжкість перебігу пневмонії, використовуватися в якості критеріїв ефективності лікування та прогнозу [131, 144].

В теперішній час більшість пульмонологічних і торакальних спільнот дотримуються поглядів наявності при НПТП «systemic inflammatory response syndrome (SIRS)» – синдром системної запальної відповіді [19, 24, 25, 77], в основі якого лежить дисрегуляція імунних механізмів та гіперпродукція цитокінів [23, 24, 25]. Враховуючи, що основним патогенетичним механізмом пневмонії є запалення, продовжується вивчення ролі факторів системного запалення у якості маркерів діагностики та диференціальної діагностики НПТП, оцінки тяжкості та прогнозу хвороби. Найбільш широко дослідженими запальними біомаркерами на сьогодні є ПКТ, СРП, інтерлейкіни (ІЛ), фактор некрозу пухлин (ФНП) тощо [5, 6, 28, 44, 92, 110, 113, 130, 132, 145].

Серед біомаркерів, відображуючи зміни при запаленні, велике значення надається білкам гострої фази, що з'являються в плазмі крові через 4 – 6 год. після пошкодження тканини. Незважаючи на те, що ФНП, ІЛ-6, ІЛ-10, а також прогормони натрій-уретичний пептид і про вазопресин демонструють свій зв'язок з тяжкістю перівагу та прогнозом у хворих на НПТП, однак їх визначення більшою мірою має наукове, ніж клінічне значення [129]. Одним з найпоширеніших клінічно значущих реактантів гострої фази є С-реактивний білок (СРБ) [1, 131].

СРБ, отримавши свою назву внаслідок здатності вступати в реакцію преципітації з С-полісахаридом пневмококів в присутності іонів кальцію, був вперше виявлений в 1930 г. дослідниками W.Tillet и T.Francis саме в сироватці хворих на пневмококову пневмонію [148].

Вироблення СРБ гепатоцитами починається під контролем прозапальних цитокінів, головним чином ІЛ-6, в меншій мірі ІЛ-1 і ФНП, у відповідь на запалення або пошкодження тканин. Його сироваткова

концентрація підвищується більше рівня 5 мг/л протягом 6 год, досягаючи максимуму протягом 48 год. Період напіввиведення СРБ в середньому складає 19 год і залишається незмінним як у здорових осіб, так і під час захворювання, тобто концентрація сироваткового СРБ цілком визначається швидкістю синтезу, яка відображає інтенсивність патологічного процесу. При зворотному розвитку запалення концентрація циркулюючого СРБ швидко зменшується протягом 4 – 9 год [7, 17].

У порівнянні з найбільш часто використовуваними показниками запалення, такими як рівень лейкоцитів і швидкість зсідання еритроцитів, показник сироваткового СРБ не залежить від добового діурезу, прийому їжі, наявності анемії/поліцитемії, форми еритроцитів, концентрації сироваткових білків, що дозволяє застосовувати його в режимі експрес-діагностики. Рівень СРБ як у чоловіків, так і у жінок однаковий, лише на пізніх стадіях вагітності його концентрація незначно підвищується. У здорових осіб вміст СРБ у сироватці крові не перевищує 10 мг/л, а медіана становить 0,8 мг/л [17, 143]. Підвищені концентрації СРБ, пов'язані з інфекційною патологією, знаходяться в інтервалі від 5 до 500 мг/л.

За літературними даними рівень СРБ корелює з тяжкістю запального процесу і прогнозом НП [74, 75, 98]. Порогова концентрація СРБ, на думку ряду авторів, значенням близько 100-110 мг/л можна вважати додатковою несприятливою лабораторною ознакою тяжкого перебігу НП. [114, 116].

Роль СРБ в діагностиці НПТП і прогнозуванні тяжкості її перебігу досить добре вивчена в численних дослідженнях. [90, 93, 119, 127]. Визначення СРБ регламентовано в ряді міжнародних документів з ведення пацієнтів з НП. Так, у рекомендаціях BTS рівень СРБ покладені в основу діагностичного алгоритму при НП, створеного європейськими експертами [91, 153]. У разі підвищення концентрації СРБ > 100 мг/л діагноз «пневмонія» (при наявності клінічних симптомів респіраторної інфекції) є найбільш вірогідним і вимагає негайного призначення АБТ. Навпаки, рівень СРБ < 20 мг/л визначає необхідність альтернативного діагностичного пошуку (тромбоемболія

легеневої артерії, серцева недостатність, загострення хронічного бронхіту та ін) [153]

Зазначимо, що серед значної кількості робіт присвячених СРБ мало уваги приділяється можливості його використання для прогнозування віддалених наслідків, що вкотре підтверджую для нас актуальність поставлених задач.

1.3 Значення фактору TGF β в розвитку фібротичних змін в легенях при НПТП

Фіброз легень – це процес утворення в легенях фіброзної (рубцевої) тканини, що призводить до порушень дихальної функції. При фіброзі знижується еластичність і розтяжність легеневої тканини, утруднюється проходження кисню і вуглекислого газу через стінку альвеол (легеневих пухирців, в яких відбувається контакт вдихуваного повітря з кров'ю). По суті фіброзування легеневої тканини – незворотний процес, який можна тільки попередити або призупинити на ранніх стадіях [126], це по суті рубцеве ремоделювання легеневої тканини, найчастіше як результат тривалого і/або вираженого запального процесу.

По формі виділяють змін у легеневій тканині виділяють: фіброз (пневмофіброз) – помірно тяжисте розростання сполучної тканини, що чергується з нормальною легеневою тканиною; склероз (пневмосклероз) – грубе заміщення ділянок легеневої тканини сполучною тканиною з ущільненням легень; цироз легень – повне заміщення легеневої тканини сполучною з пошкодженням бронхів і судин легень.

По причині розвитку виділяють:

1. Фіброз як наслідок пилових захворювань легень (силікоз);
2. Лікарський фіброз (розвивається на тлі тривалого прийому деяких препаратів для лікування аритмії, хіміотерапевтичних препаратів);
3. Фіброз при захворюваннях сполучної тканини (ревматоїдний артрит, системної склеродермії, системний червоний вовчак);

4. Фіброз інфекційної природи (після пневмонії або туберкульозу легень);
5. Ідіопатичний (первинний) фіброз (виникає без видимої причини) [126].

Молекулярні механізми, що лежать в основі процесу ремоделювання легеневої тканини при НПП, вивчені недостатньо. Основна увага дослідників приділяється процесам деструкції легеневої тканини, що є результатом дисбалансу протеазо-антипротеазної і оксидантно-антиоксидантної систем [125, 142]. Дослідження, присвячені процесам репарації/фіброзирования дрібних дихальних шляхів і легеневої паренхіми, представлені значно меншою мірою, незважаючи на те, що роль цих процесів у розвитку захворювання та формуванні віддалених наслідків захворювання достатньо висока [97, 142].

Численні публікації про роль метаболічних маркерів ремоделювання легеневої тканини при захворюваннях легень в основному стосуються хронічної обструктивної хвороби легень та бронхіальної астми, упускаючи значущість вивчення цього питання при НП [53]. Загальновідомо, що основними клітинами – ефекторами фіброзу є фібробласти. У стимуляції їх колаген-продукуючої активності ключова роль, за даними літератури, належить трансформующому ростового фактора - бета 1 (TGF- β) [82, 157].

TGF- β – трансформуючий фактор росту β – один з найбільш універсальних маркерів, який впливає на процеси ініціації проліферації фібробластів, синтез компонентів екстрацелюлярного матриксу, кооперацію клітин запалення (в першу чергу макрофагів) [53, 142].

TGF- β виділяють багато типів клітин, включаючи макрофаги, в неактивній (латентній) формі, в якій він з'єднаний з двома іншими поліпептидами, латентним TGF- β -зв'язуючим білком (LTBP і LAP). Сироваткові протеїнази, такі як плазмін, каталізують вивільнення активного TGF- β комплексу. Це часто відбувається на поверхні макрофага, де латентний комплекс TGF- β пов'язаний з рецептором CD36 через його ліганд, тромбоспондин-1 (TSP-1). Запальні стимули, які активують макрофаги, підвищують вивільнення активного TGF- β , викликаючи активацію плазміну.

Макрофаги можуть також поглинати з допомогою ендоцитоза пов'язані з IgG латентні TGF- β комплекси, які секретуються плазмоцитами, і потім виділяють активний TGF- β в міжклітинну рідину [124].

Надмірна експресія TGF- β у зміненому легкому веде до важкого, необоротного легеневого фіброзу [82, 109], у той час як його інгібування *in vivo* пригнічує розвиток і прогресування легеневого фіброзу [120, 124]. TGF- β стимулює диференціювання фібробластів в міофібробласти, а також зайву продукцію екстрацелюлярного матриксу. Активується пероксисомними проліфераторами рецептор γ (PPAR γ) – транскрипційний фактор, який регулює адипогенез, сенситизацію тканин до інсуліну, а також запалення. Ліганд PPAR γ , 2 – ціано – 3,12 – диоксоолеан – 1,9 – дієн – 28 – оєвая кислота (CDDO), інгібує TGF- β -стимульоване диференціювання людських легневих фібробластів в міофібробласти, а також вироблення α -актину, фібронектину, колагену і нещодавно виявленого маркера міофібробластів калпона [97, 102]. Одним з факторів що впливає на баланс між PPAR γ і TGF- β є рівень тканинної гіпоксії, що зазвичай корелює з тяжкістю перебігу НПТП.

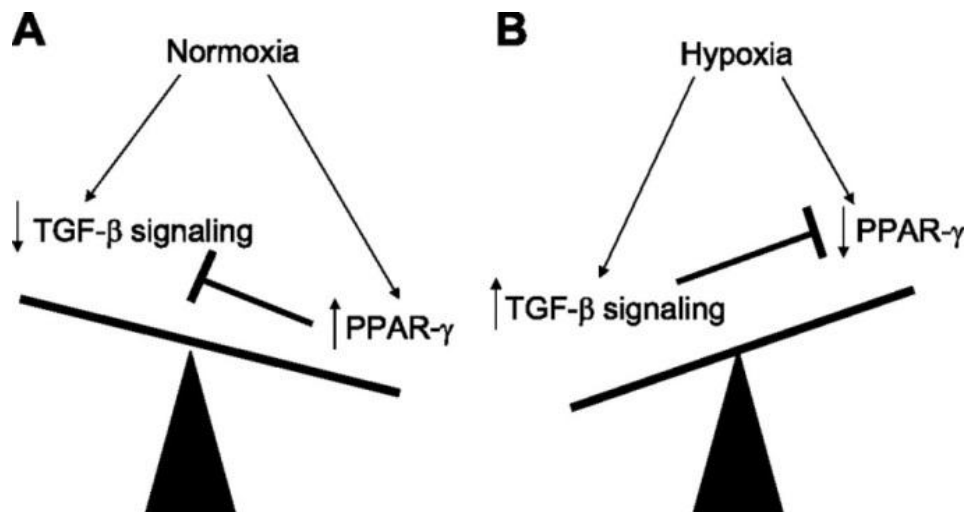


Рис. 1.3.1 (А. В.) схематичне зображення впливу гіпоксії на TGF- β [102].

На рис 1.3.1 і 1.3.2 зображена схема можливих взаємодій між PPAR γ та TGF- β сигнальних шляхів при нормоксії (А) і гіпероксії (Б). Під час

нормоксії (а), високий PPAR γ не дає надмірно рости рівню TGF- β , через інгібування PPAR γ . Однак, при гіпоксії (Б), збільшення вмісту TGF- β різко гальмує роботу PPAR γ сигнальної систему, змінивши баланс між PPAR γ і TGF- β , запускаючи «фіброзогенну» дію TGF- β [102].

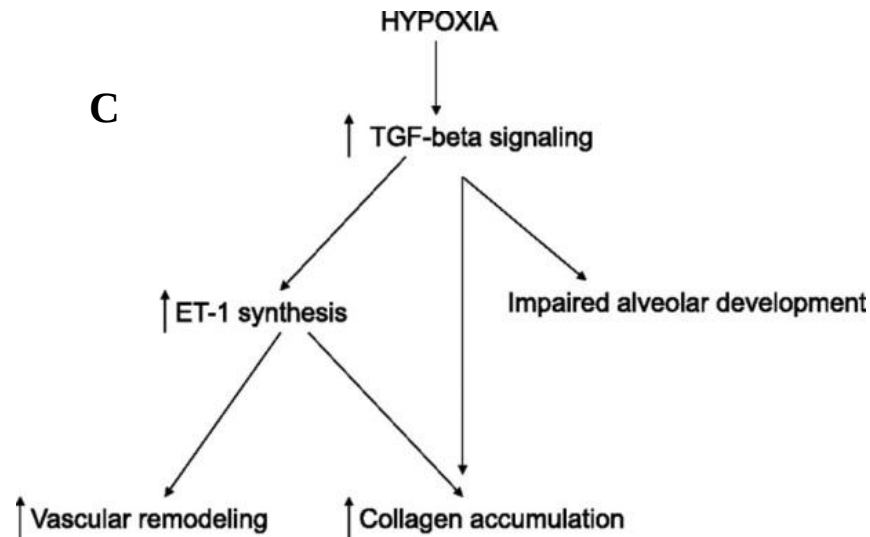


Рис. 1.3.2 (С.) схематичне зображення впливу гіпоксії на TGF- β [102].

Запальна реакція супроводжується масивною міграцією клітин запалення, активацією прозапальних цитокінів і секрецією матриксруйнуючих протеїназ. Після ініціації запалення в нормі відбувається відновлення, при дисрегуляції репарації відбувається прогресування «неадекватного» пневмофіброзу (рис. 1.3.3).

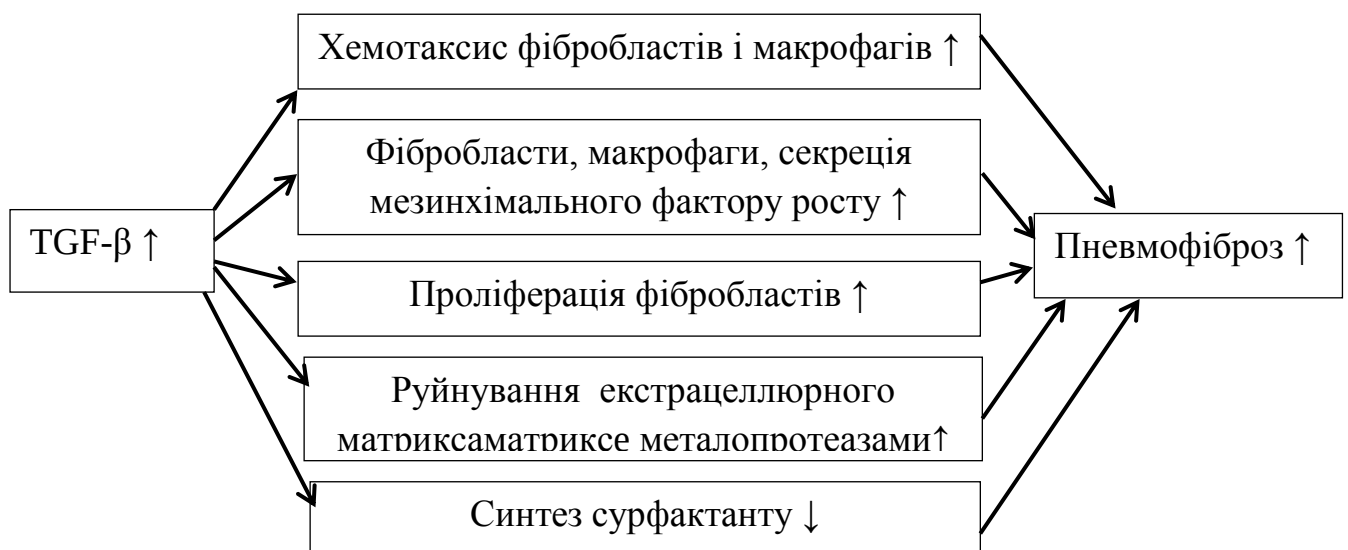


Рис. 1.3.3 Схематична роль TGF- β у розвитку пневмофіброзу [82].

Аналізуючи біомеханізми роботи ферменту TGF- β , можна передбачити його значимість для можливості прогнозування формування віддалених фібротичних змін у легенях як результат перенесеної НПТП. Що і було покладено в основу формування основної мети і задач даної роботи.

Слід зазначити, що результатів подібних досліджень нами не було знайдено, що ще більше підкреслило актуальність поставленого питання.

1.4 Роль оцінювання функції зовнішнього дихання при НПТП

Загалом, дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) можуть проводитися при будь-яких хворобах бронхів і легенів, що супроводжуються порушенням бронхіальної прохідності і / або зменшенням дихальної поверхні: хронічний бронхіт; бронхіальна астма; пневмонія; хронічна обструктивна хвороба легень; силікоз; ідіопатичний фіброзирующий альвеоліт та інші). Відповідно до діючих норм, дослідження ФЗД протипоказане лише в наступних випадках: діти віком до 4 – 5 років, які не можуть правильно виконати команди; період лихоманки; важка стенокардія, гострий період інфаркту міокарда; високі цифри артеріального тиску, нещодавно перенесений інсульт; застійна серцева недостатність, що супроводжується задишкою у спокої і / або при незначному навантаженні; психічні порушення, які не дозволяють правильно виконати інструкції [20, 45].

Одним з основних патофізіологічних процесів при пневмоніях є розлад однієї з найважливіших функцій організму – дихання, в результаті чого виникають різні форми кисневого голодування. Вважається, що в основі дихальної недостатності, що виникає при НПТП, лежать як зміни функцій зовнішнього дихання, так і порушення тканинних окислювальних процесів, які взаємно погіршують один одне, створюючи так зване порочне коло [2, 45]. Отже, необхідно додатково орієнтувати лікарів на виявлення початкових ознак порушень в системі зовнішнього дихання до моменту розвитку

наростання гіпоксемії, що дозволить своєчасно підключити до плану терапевтичної програми превентивні заходи. Особливо важливо в даній ситуації враховувати, що від рівня гіпоксії може залежити включення патологічних механізмів розвитку фіброзу легеневої тканини, що в свою чергу в подальшому призведе до підвищення можливостей формування віддалених наслідків після перенесеної НПТП [102].

Загальновідомо, що вентиляційна недостатність може протікати по рестриктивному, обструктивному типу або за змішаним типом.

Патофізіологічні основи розвитку рестриктивного типу порушень ФЗД пов'язані переважно з запальними процесами в легенях, які супроводжуються переповненням кров'ю легеневих капілярних судин, а також набряком інтерстиціальної тканини, що в свою чергу здавлює альвеоли і заважає їм розправитися повною мірою. Крім того, в цих умовах додатково знижується еластичність і самих капілярних судин і інтерстиціальної тканини [2, 20].

І якщо наявність при НПТП рестриктивного типу порушень ФЗД (або змішаного типу з переважанням рестрикції) не викликає подиву і навіть вважається передбачуваним більшістю фахівців, виявлення порушень по обструктивному типу найчастіше викликає розбіжності в трактуванні причини їх появи. Спираючись на патофізіологічні механізми, виникненню обструктивного типу порушень ФЗД при НПТП можуть сприяти наступні процеси: 1) потрапляння в просвіт дрібних бронхів і бронхіол різних «рідин» – гною, транссудату тощо; часто це може бути пов'язано зі скупченням в бронхах мокротиння, що виникають внаслідок трьох взаємопов'язаних розладів – погіршення властивостей мокротиння, порушення мукоциліарного транспорту і поразки кашльового механізму; 2) потовщення слизової оболонки нижніх дихальних шляхів внаслідок її набряку і гіперемії (при наявності запалення в легенях); 3) спазм мимовільної мускулатури бронхіол, що виникає при дії різних подразнюючих речовин (якими можуть бути як

збудники пневмонії, так і деякі лікарські речовини); 4) підвищена перерозтяжність легень внаслідок втрати ними еластичності [45].

Основною метою сучасних методів дослідження функції зовнішнього дихання є найбільш повне функціональне відображення змін в легенях і формування функціонального діагнозу, дозволяє, поряд з клінічними ознаками, більш глибоко оцінити клініко-функціональний стан хворого і проведену терапію [68].

Дослідження респіраторної функції у хворих саме на негоспітальну пневмонію, нажаль, є одним з досить рідко досліджуваних розділів сучасної респіраторної медицини. Хоча, за даними різних авторів, до 82 % хворих НП виписуються із стаціонару з різними залишковими змінами функції зовнішнього дихання, кровообігу та газообміну [31, 56].

Нечисленні літературні дані присвячені порушенням функції зовнішнього дихання при пневмонії зводяться до констатації наявності порушень ФЗД за рестриктивним типом і, нажаль, не беруться до уваги при оцінці тяжкості стану пацієнта. Можливість виявлення порушень ФЗД за обструктивним типом, викликану розвитком НП, взагалі є недостатньо освітленою, оскільки більшість авторів заперечують її появу в результаті тільки НП. На противагу цьому, існує наукова думка, що саме приховані обструктивні порушення бронхіальної прохідності у хворих НП призводять до більш тяжкого перебігу захворювання, тому їх виявлення може мати важливе значення в діагностичному, лікувальному і прогностичному плані [56].

Узагальнюючи все вище зазначене та враховуючи скудність досліджень у цій галузі, на нашу думку стає наглядним, що вивчення закономірностей змін ФЗД та його відновлення може розглядатися як додатковий параметр не тільки для оцінки тяжкості перебігу захворювання, корегування лікувальної програми, а й для можливості оцінки вірогідних віддалених наслідків після перенесеного захворювання.

1.5 Сучасний стан питань динамічного нагляду за хворими, що перенесли тяжку пневмонію

Піднімаючи нагальне питання динамічного нагляду за пацієнтами з НПТП слід наголосити, що усю лінійку превентивно-реабілітаційних заходів щодо хворих треба умовно поділити на три категорії.

По-перше, це масове проведення превентивно-профілактичних заходів серед населення, оскільки загальновідомим є той факт, що немає кращого методу попередити розвиток віддалених наслідків, ніж попередження розвитку самої хвороби [71]. Саме цей напрям, набувши значної актуальності, в теперішній час отримує значне сучасне наукове підґрунтя, що базується на великій кількості сучасних досліджень у цьому напрямку.

Чи не єдиними доведеним засобом профілактики НП позиціонується проведення активної специфічної імунізації [115]. В багатьох дослідженнях свою ефективність довели ряд полівалентних вакцин, такі як пневмококова полісахаридна 23-х валентна (pneumococcal polysaccharide vaccine – PPV, Pneumo 23), 7-ми валентна кон'югована (PCV-7, Prevenar), а також 8-ми (Synflorix) та 16-ти валентні (Prevenar -13) вакцини. Ефективність PCV-7 складає понад 97 % у відношенні до інвазивної пневмококової інфекції, викликаній серотипами збудника, полісахариди яких входять до складу вакцини, і понад 89% – стосовно всіх серотипів [61,156, 151].

За результатами отриманими Шаповаловою Т. Г. та ін. (2012) виявлено більш швидшу регресію НП, зменшення в 2,2 рази загальної кількості хворих з важким перебігом НП серед вакцинованих осіб в порівнянні з невакцинованими, а також вдвічі меншу кількість реєстрації виникнення парапневмонічних ускладнень [72].

Додатковим фактором, що суттєво впливає на рівень захворюваності є проведення вакцинації населення проти грипу, з метою недопущення розвитку можливого ускладнення у вигляді НПТП [26, 136].

Другим напрямком профілактики розвитку можливих віддалених наслідків є формування спеціалізованої реабілітаційної програми під час

захворювання на НПТП, що буде направлена на пришвидшення відновлення клініко-функціонального статусу хворого та попередження ризиків розвитку подальших змін легеневої тканини після. Тут є ряд своїх особливостей: з одного боку надзвичайно активно проводяться дослідження для покращення діагностично-лікувальної програми хворих на НПТП, що є надважливою ланкою в питаннях строків і якості відновлення пацієнтів після хвороби. Однак, з іншого боку невід'ємною частиною ведення хворого з тяжкою пневмонією повинні бути не тільки методи медикаментозної або інструментальної корекції, але і клінічно-фізіотерапевтичні процедури та медикаментозні заходи, спрямовані на відновлення вентиляційно-перфузійних відносин, прохідності дихальних шляхів, профілактику ускладнень, підтримання тону мускулатури, що, нажаль, в сучасності поступово відійшло на другий, а часом і на третій план [18].

Третьою ланкою в нормалізації якості життя пацієнтів безперечно має бути можливість прогнозування ризиків віддалених наслідків у хворих після НПТП і підбір відповідного режиму динамічного спостереження за пацієнтами, що перенесли НПТП. Однак, на превеликий жаль, саме ця сходи́нка реабілітаційної програми у більшості випадків залишається в тіні, оскільки в літературних джерелах ми не знайшли чіткої інформації щодо критеріїв можливого прогнозування віддалених наслідків НПТП.

Відповідно з визначенням ВООЗ, динамічним (диспансерним) наглядом в медицині називається ряд планових обстежень після проведеної терапії (проведеного лікування), що проводяться з метою якнайраніше виявити можливий рецидив захворювання, попередити типові ускладнення та/або віддалені наслідки, спричинені основним захворюванням або призначеною терапією, і таким чином підтримати пацієнтів у повсякденному житті.

На теперішній час немає жорсткої нормативної регламентації щодо необхідності проведення динамічного нагляду за хворими на НПТП, в тіні також залишаються питання можливості прогнозування віддалених наслідків

НПТП та їх попередження. Хоча, враховуючи тенденції новітнього розвитку задач сучасної медицини, саме можливості прогнозування ймовірних віддалених наслідків у хворих під час лікування та після перенесеного захворювання може розглядатися як новий крок до покращення якості життя пацієнтів після НПТП. При чому, спираючись на різні сучасні дані, до 72 % хворих на НПТП виписуються зі стаціонару з різними залишковими клініко-рентгенологічними змінами [31, 56].

Таким чином, дані літератури свідчать надзвичайну актуальність нагальних питань удосконалення діагностики, доповнення наукових даних щодо особливостей перебігу НПТП, а також розробки можливостей прогнозування ймовірних віддалених наслідків перебігу цього захворювання.

Залишається відкритим і питання про необхідність профілактично-реабілітаційних заходів, формування плану подальшого динамічного спостереження та можливість прогнозування віддалених наслідків для хворих після перенесеної НП тяжкого перебігу.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Дизайн дослідження та загальна характеристика хворих

Для нагального вирішення поставлених завдань дисертаційного дослідження, яке проводилось як лонгітудинальне впродовж 2010 – 2015 років, було виконано аналіз загальних тенденцій та складових вище зазначеної проблеми виникнення та перебігу тяжкої негоспітальної пневмонії у пацієнтів, які знаходились на стаціонарному лікуванні у відділеннях інтенсивної терапії та реанімації (ВРІТ) та терапевтичних (пульмонологічних) відділеннях трьох клінічних лікарень м. Дніпро (Дніпропетровськ), які є клінічними базами Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України».

Програма дослідження була розроблена, виходячи з поставленої мети та завдань дисертаційної роботи з використанням системного підходу та комплексу досліджень, з врахуванням основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації з біоетики. Проведене дослідження було повністю добровільним. Всі пацієнти були детально проінформовані про мету дослідження, поставлені завдання, строки виконання роботи та дали свою письмову згоду на проведення обстеження та лікування, і погодились з тим, що узагальнені результати дослідження можуть бути опубліковані та обговорюватися дослідниками із збереженням загальної конфіденційності щодо персональних даних.

Дослідження проходило у три етапи (рис. 2.1). На першому етапі дослідження було проведено ретроградну клініко-лабораторну оцінку клініко-функціонального стану 151 хворого на НПТП, які знаходились на стаціонарному лікуванні в терапевтичних (пульмонологічних) відділеннях та ВРІТ міських клінічних лікарень.



Рис. 2.1. Дизайн дослідження

За результатами проведення аналізу клініко-функціонального статусу, анамнестичних даних, клініко-лабораторних показників із дослідження було виключено 63 хворих, які не відповідали включення / виключення.

Критеріям включення до основного етапу дослідження були:

- вік хворих на НПТП від 18 до 85 років;
- відповідність анамнестичних та клінічно-лабораторних ознак достовірному діагнозу «Негоспітальна пневмонія, тяжкий перебіг»;
- обов'язкова рентгенологічна наявність інфільтраційно-вогнищевих змін у легеневій тканині.

До критеріїв **виключення** з дослідження входили:

- письмова чи усна відмова хворого прийняти участь у дослідженні;
- відсутність достовірних даних на користь діагнозу НПТП;
- наявність гострої патології серцево-судинної системи (гострий коронарний синдром, гостре порушення мозкового кровообігу), травневої системи (гострий живіт, гостра печінкова недостатність), сечовидільної системи (гостра ниркова недостатність) та декомпенсація будь-якої тяжкої супутньої патології, які б могли вплинути на достовірність отриманих результатів дослідження;
- встановлена супутня онкологічна патологія легень або інших органів;
- ознаки хронічної супутньої патології інших органів і систем тяжкого ступеню або у стадії декомпенсації;
- наявність будь-якої підтвердженої патології легеневої системи, що має в своїй клінічній картині або ускладненнях ознаки порушення ФЗД.

Однак, незважаючи на те, що усі хворі надходили до лікарні з діагнозом негоспітальна пневмонія тяжкого перебігу і мали зміни на рентгенограмі, у 33-х з 151 пацієнтів (21,9 %) (середній вік – $61,7 \pm 2,9$ років, чоловіків – 21, жінок – 12) діагноз не відповідав критеріям достовірного діагнозу НПТП. Після подальшого диференціально-діагностичного аналізу і проведення додаткових лабораторних та додаткових інструментальних обстежень у цих пацієнтів було виключено НП і верифікованотакі діагнози

як: гострий інфаркт міокарда (у 11 випадках – 33,3 %), туберкульоз легень (у 6 випадках – 18,2 %), тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА) (у 7 випадках – 21,2 %), ідіопатичний легеневий фіброз (ІЛФ) (у 6 випадках – 18,2 %), хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) тяжкого ступеню (у 2 випадках – 6,1 %), новоутворення легень (у 1 випадку – 3,0 %), тобто таких станів, що в певній мірі імітували НПТП під час первинного звернення хворих.

Таким чином, на другому етапі дослідження на 10 добу від початку захворювання, після попередньої верифікації та уточнення діагнозу і перевірки пацієнтів відповідно до критеріїв включення / виключення, в подальше дослідження було включено 88 пацієнтів віком від 20 до 82 років з достовірним діагнозом «Негоспітальна пневмонія, тяжкий перебіг».

На третьому етапі наукової роботи, згідно дизайну дослідження, проводився динамічний нагляд за станом пацієнтів через 1 місяць, 3 місяці, 6 місяців та 1 рік після видужання. Під час даних візитів проводилось повторне спірометричне та рентгенологічне дослідження (при виявленні збереження рентгенологічних змін через 6 або 12 місяців – проводилась комп'ютерна томографія органів грудної порожнини) з подальшою оцінкою отриманих даних. Після чого на підставі проаналізованих даних і зроблених висновків були розроблені рекомендації щодо прогнозування розвитку можливих віддалених наслідків у хворих на НПТП.

Загалом, робота з пацієнтами проводилась переважно в двох напрямках: 1) діагностичному – визначення особливостей клінічного перебігу, клініко-функціонального статусу хворих, вираженості рівня системного запалення, визначення рівня фактору $TGF\beta$ у хворих на НПТП, проведення спірометрії, для виявлення можливих порушень ФЗД; 2) лікувально-профілактичному напрямку – контроль призначення та завершення адекватної АБТ, динамічне спостереження обстежених хворих на усіх подальших етапах; аналіз ефективності терапії з урахуванням рівнів маркерів системного запалення у хворих на НПТП, оцінка динаміки

вираженості основних скарг. Усім пацієнтам було запропоновано додатково до основної терапії включити комплекс вправ дихальної гімнастики за системою «The art of living», та виконувати його двічі на день.

Діагноз НП встановлювали на підставі результатів клінічного обстеження, даних рентгенографії (у не менш як 2-х проекціях) з урахуванням критеріїв і рекомендацій діючого Наказу МОЗ України №128 від 19.03.2007 р [52].

Діагноз НП вважали достовірно визначеним за наявності у хворого рентгенологічно підтвердженої вогнищевої інфільтрації легеневої тканини та принаймні не менше 2-х з перерахованих нижче клінічних ознак:

- відповідна клінічна картина (гострий початок та температура тіла вище 38°C; кашель з виділенням харкотиння) ;
- характерні фізикальні ознаки (притуплений або тупий перкуторний звук, ослаблене або жорстке бронхіальне дихання, наявність фокусу крепітації та/або дзвінких дрібнопухирчатих хрипів);
- лейкоцитоз (більше $10 \times 10^9/\text{л}$ та/або паличкоядерний зсув (більше 10 %) [52].

Тяжкий перебіг НП верифікували відповідно до діючого наказу МОЗ за наявності у хворих не менше двох «малих» критеріїв або одного «великого» критерію [52].

«Малі» критерії:

- частота дихальних рухів (ЧДР) 30 за 1 хвилину і більше;
- порушення свідомості;
- сатурація кисню (SaO_2) менше 90 % за даними пульсоксиметрії;
- PaO_2 нижче 60 мм рт. ст.;
- систолічний артеріальний тиск (АТ) нижче 90 мм рт. ст.;
- ураження обох легень або багатьох часток легень;
- наявність порожнин розпаду, плеврального випоту.

«Великі» критерії:

- потреба у проведенні штучної вентиляції легень;

- швидке прогресування вогнищево-інфільтративних змін у легенях;
- септичний шок або необхідність введення вазопресорних препаратів протягом 4 годин і більше;
- гостра ниркова недостатність.

Сформована на другому етапі основна група дослідження складалася з 88 хворих на НПТП, з них 42 (47,7 %) пацієнтів чоловічої статі і 46 (52,3 %) – жіночої статі з $p > 0,05$ між групами (рис. 2.2), середній вік – $47,6 \pm 1,7$ років.

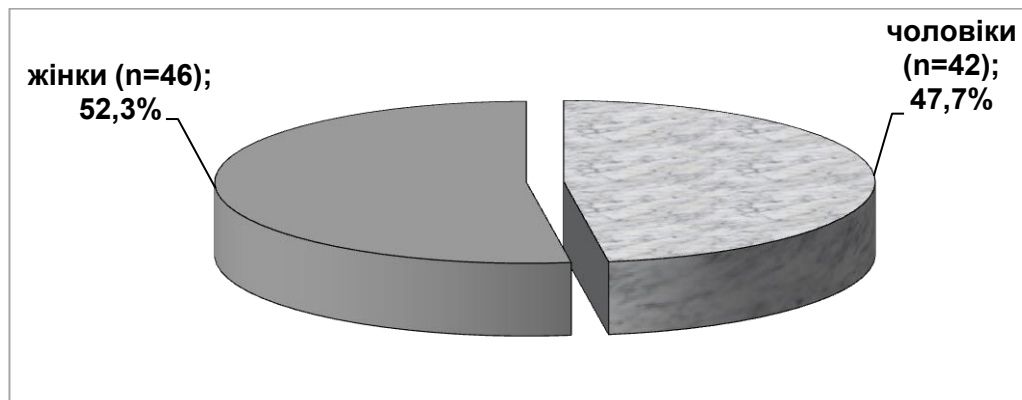


Рис. 2.1. Гендерна структура хворих на НПТП.

Більшість обстежених хворих були віком від 30 до 60 років (62,5 %), а кожний п'ятий пацієнт – старше за 60 років (22,7 %) (рис. 2.3). Отриманий гендерно-віковий розподіл співпадає з сучасними літературними даними і вказує на більш тяжкий перебіг захворювання у осіб старших вікових груп незалежно від збудника НПТП.

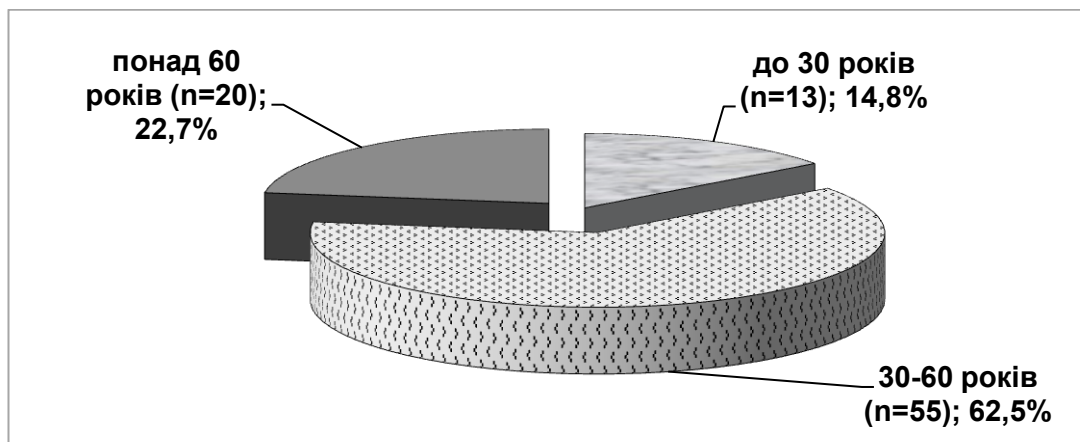


Рис. 2.3. Вікова структура хворих на НПТП.

З огляду на загальновідомі особливості перебігу НПТП, детальний аналіз проводився в групах, виділених за гендерною ознакою (дві групи: чоловіки і жінки) та віковою ознакою (три групи: до 30 років, 30-60 років, старше 60 років) ознаками, а також в залежності від обсягу ураження легеневої тканини пневмонією було сформовано дві основні групи спостереження:

1-ша група – пацієнти з НП тяжкого перебігу з великим обсягом ураження легеневої тканини (двобічним, одnobічним субтотальним або одnobічним масивним полісегментарним ураженням легень, що проходили лікування у відділенні ВРІТ, а потім терапії / пульмонології) – 33 пацієнти.

2-га група – пацієнти з НП тяжкого перебігу з невеликим об'ємом ураження легеневої тканини – 55 пацієнтів.

Контрольну групу в дослідженні склали 10 клінічно практично здорових осіб, з них 6 (60 %) чоловіків і 4 (40 %) жінки, середній вік $51,1 \pm 5,6$ років. Основні та контрольна групи були статистично порівняними за віком і статтю пацієнтів – $p > 0,05$ при усіх порівняннях між групами (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Демографічна характеристика хворих, включених у дослідження

Показник		Основна група (n = 88)	Контрольна група (n = 10)	p між групами
Вік, роки (M±m)		47,60 ± 1,69	50,30 ± 2,61	t = 0,53; p > 0,05
Стать (абс./%)	чоловіки	42 / 47,7 %	6 / 60 %	$\chi^2 = 0,54$; p > 0,05
	жінки	46 / 52,3 %	4 / 40 %	

Примітка. p – рівень значущості відмінностей між групами за критерієм χ^2 або t-критерієм Ст'юдента для незв'язаних вибірок.

2.2 Методи дослідження

Вибір загального комплексу методів дослідження цілком визначався поставленими метою і задачами дисертаційної роботи.

Перший етап дослідження включав верифікацію діагнозу, оцінку анамнестичних, фізикальних, клініко-лабораторних даних усіх хворих на НПТП у першу добу стаціонарного лікування до призначення антибактеріальної терапії (АБТ) (візит 1).

Комплекс методів дослідження включав загально-клінічне обстеження з обов'язковим вивченням анамнезу життя, збору скарг, даних клінічного огляду з ретельним фізикальним дослідженням, розрахунком індексу маси тіла (ІМТ), розрахунків тяжкості перебігу та прогнозу за сучасними шкалами; проведенням рутинних клінічних лабораторних досліджень крові, сечі, загального аналізу харкотиння, біохімічного дослідження крові, глюкози крові натще. Основні інструментальні методи дослідження включали обов'язкове рентгенологічне обстеження органів грудної порожнини (Ro ОГП) або комп'ютерну томографію органів грудної порожнини (КТ-ОГП) за потребою, пульсоксиметрію, електрокардіографію (ЕКГ), визначення наявності і виразності вентиляційних порушень за допомогою метода комп'ютерної спірометрії при першій можливості за відсутності протипоказань.

Діагностику та формулювання діагнозу проводили відповідно до діючого Наказу МОЗ України № 128 від 19 березня 2007 року [52].

На другому етапі досліджень (візит 2) у всіх пацієнтів основної групи реєстрували наступні параметри: стать, вік, дата захворювання, дата звернення за медичною допомогою, дата надходження до стаціонару, профіль відділення при надходженні до стаціонару (терапевтичний, ВРІТ), діагнози (при направленні, при госпіталізації, основний клінічний, супутній клінічний); проводили опитування, за відсутності лихоманки проводили спірометрію (на 7-10 добу).

На третьому етапі проводилось динамічне спостереження за станом хворих через 1 місяць після одужання (візит 3), через 3 місяці (візит 4), через 6 місяців (візит 5), через 1 рік після одужання (візит 6) (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Алгоритм обстеження та динамічного спостереження хворих

Діагностичний метод	Етап дослідження					
	візит 1	візит 2	візит 3	візит 4	візит 5	візит 6
Фізикальне обстеження	+	+	+	+	+	+
Рентгенографія ОГП	+	—	+/-	+	+/-	+
Пульсоксиметрія	+	+	+	+	+/-	+/-
Опитування	—	+	+	+	+	+
Загальний та біохімічний аналізи крові	+	+/-	+	+/-	—	—
Спірометрія	—	+	+	+	+	+
Визначення сироваткових рівнів TGFβ і СРБ	+/-	+	+	—	—	—

2.2.1 Загально-клінічні методи дослідження

Загальноклінічні дослідження – це вид клінічних і лабораторних досліджень, які надають інформацію, що в більшості випадків допомагає встановити характер і спрямованість патологічного процесу, а також дозволяє оцінити ефективність проведеного лікування. Загально-клінічні методи дослідження включали отримання наступної інформації:

1. Збір скарг хворого на НПТП:

- наявність лихоманки з зазначенням відображення цифрового рівня підвищення температури в град. °С, її тривалість (у днях);
- кашель (наявність, характер, ступінь вираженості, тривалість);
- задишка (наявність, характер, ступінь вираженості, тривалість, умови виникнення);
- біль в грудній клітині (наявність, ступінь вираженості, тривалість, умови виникнення);
- слабкість (наявність, ступінь вираженості, тривалість, умови виникнення).

2. Збір анамнезу у хворого на НПТП:

- уточнення інформації про початок і розвиток захворювання, з обов'язковим визначенням максимально точного терміну початку захворювання;
- виявлення причини, з якою хворий пов'язує розвиток НП;
- наявність симптомів гострих респіраторних вірусних захворювань (ГРВЗ);
- тривалість періоду самолікування;
- строки та причини первинного звернення за медичною допомогою;
- попередній прийом антибіотиків з приводу теперішньої хвороби, та за останні 3 місяці взагалі;
- наявність інших бронхо-легеневих захворювань та нещодавно перенесених ГРВЗ;
- наявність запалення легень в минулому;
- тютюнопаління (кількість сигарет на добу, стаж куріння);
- наявність шкідливих звичок;
- наявність іншої хронічної чи гострої супутньої патології;
- детальний алергологічний анамнез.

3. Дані об'єктивного фізикального обстеження:

- загальний огляд з оцінкою свідомості за шкалою Глазго (Додаток А 1) [147];
- оцінка тяжкості стану за шкалою SMRT-CO виражену в балах (Додаток А 2). Дану шкалу використовували для комплексної оцінки тяжкості стану та визначення ризику розвитку потреби у респіраторній підтримці та вазопресорах. Згідно з її загальноприйнятою трактокою, дуже низький рівень ризику відповідав «0» балам, низький ризик – «1» балу, середній ризик – «2» балам, високий ризик – «3» балам, дуже високий – «4» та більше; набрана кількість балів, також, визначала місце госпіталізації [152];
- комплексне системне обстеження з оцінкою фізикальних даних пальпації, перкусії та аускультатії;

- підрахунок частоти дихальних рухів (ЧДР) за 1 хвилину, частоти серцевих скорочень (ЧСС), вимірювання артеріального тиску (АТ).
4. Оцінка результатів лабораторних методів дослідження (дослідження проводилися у лікарняних лабораторіях з частотою, що необхідна для ефективного моніторингу загального стану хворого):
- загальний аналіз крові (ЗАК) з визначенням лейкоцитарної формули (у всіх хворих);
 - біохімічне дослідження крові (білірубін, трансамінази, сечовина, креатинін, електроліти, глюкоза крові, альбумін тощо);
 - загальний аналіз харкотиння.
5. Результати інструментальних методів обстеження:
- Променеві методи:
 - А) рентгенологічне обстеження грудної порожнини (Ro ОГП) обов'язково не менше як у двох проекціях та в подальшому у динаміці;
 - В) комп'ютерна томографія грудної порожнини (КТ°ОГП) за необхідністю (а саме, у пацієнтів з наглядною симптоматикою НП за відсутності змін в легенях на Ro ОГП; при виявленні на Ro ОГП у пацієнта з підозрою на НП нетипових для даного захворювання змін; рецидивуюча НП, при якій інфільтративні зміни виникають в тій самій долі (сегменті), що і в попередньому епізоді захворювання, або тривалість інфільтративних змін без жодної динаміки понад 4 тижні; при виявленні у пацієнта підозри на формування фібротичних змін в процесі спостереження протягом року);
 - електрокардіографія (ЕКГ), за необхідністю ехокардіографія (ЕхоКГ);
 - пульсоксиметрія (визначення сатурації кисню – SpO_2 , %) – неінвазивний вимір відсоткового вмісту оксигемоглобіну в артеріальній крові; дослідження проводилося обов'язково всім хворим пульсоксиметром Rad-8, обладнаним датчиком LNOP (adult) від фірми-виробника MasimoSET (США) в спокої в положенні сидячи або лежачи (у вкрай тяжких хворих); накладання периферійного датчика виконувалось на вказівний палець хворого без зайвого тиску; фіксація результату проводилася шляхом

вибору найкращих даних отриманих після проведення декількох (трьох) вимірів на різних пальцевих фалангах (для виключення порушення мікроциркуляції).

2.2.2 Методи вимірювання антропометричних даних

Всім пацієнтам ($n = 151$) вимірювали зріст (у метрах) та масу тіла (у кілограмах). Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою 2.1:

$$\text{ІМТ} = \frac{\text{маса } \left[\frac{\text{кг}}{\text{м}^2} \right]}{\text{зріст}^2} \quad (2.1)$$

При цьому згідно критеріям World Health Organisation (WHO) (1997) нормальній масі тіла відповідав ІМТ 18,5-24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, надмірній – 25-29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, ожирінню – 30 і вище $\text{кг}/\text{м}^2$.

2.2.3 Методики спеціальних лабораторних досліджень

Усі заплановані спеціальні дослідження крові проводились на базі Діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії», м. Дніпро.

Відповідно до поставленої мети та задач проводилось вимірювання рівнів С-реактивного білка (СРБ) та трансформуючого фактору росту β (TGF β) у сироватці крові хворих на НПТП.

Для оцінки вираженості системного запалення визначали сироватковий рівень СРБ імунотурбодиметричним методом за допомогою стандартизованого набору рідких реагентів «Erba Lachema-CRP» («Erba Lachema», Чеська Республіка) з використанням автоматичного аналізатора «Cobas E411» («Roche Diagnostics GmbH», Німеччина). В основі методу визначення рівню СРБ лежить взаємодія СРБ зі специфічними антитілами з утворюванням імунних комплексів, преципітація яких фіксувалась автоматичним аналізатором; для даного дослідження відповідно проводився забір 2 мл венозної крові пацієнта, хворого на НПТП, у стандартизовану пробірку для забору зразків або пробірку з фільтруючим

гелем, що доставлялася до лабораторії діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії», не пізніше ніж через 1 годину з моменту забору у спеціальному термобоксі, після чого для проведення подальшого дослідження використовували сироватку крові.

Визначення рівня фактору TGF β проводилось методом імуноферментного аналізу за допомогою приладу «Аналізатор імуноферментний EL x 808» з використанням набору реагентів DRG TGF β 1 ELISA EIA-1864. Забір 2 мл венозної крові для дослідження пацієнта, хворого на НПТП, проводився зранку натще протягом перших двох діб госпіталізації та на 10 добу госпіталізації у стандартизовану пробірку для забору зразків, що доставлялася до лабораторії діагностичного центру не пізніше ніж через 1 годину з моменту забору крові пацієнта у спеціальному термобоксі, після чого для подальшого проведення дослідження використовували сироватку крові.

2.2.4 Методика дослідження функції зовнішнього дихання

Стан функції зовнішнього дихання (ФЗД) вивчали згідно з рекомендаціями Американського Торакального Товариства та Європейського Респіраторного Товариства [79, 128] а також вітчизняними стандартами. Дослідження ФЗД проводили методом комп'ютерної спірометрії з використанням апарату Master Screen Body/Diff («Jager», Німеччина) вранці, натще, до початку використання (або включення до терапії) препаратів, що можуть мати здатність впливати на ФЗД, шляхом фіксування графічної петлі «потік – об'єм», визначенням форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1), співвідношення об'єму форсованого видиху за 1 секунду до форсованої життєвої ємності легень (ОФВ1/ФЖЄЛ). На підставі оцінки отриманих під час дослідження даних робили висновок про наявність та виразність змін функції легень (табл. 2.3), за необхідності проводили фармакологічну пробу на зворотність при виявленні обструктивних змін ФЗД [21, 45].

Таблиця 2.3

Значення показників вентиляційної функції легень для оцінки ступеню тяжкості порушень [15, 21, 45, 146]

Показники	Норма	Зміни		
		помірні	значні	різкі
ФЖЄЛ, % від належного рівня	≥ 80	79-60	59-51	< 50
ОФВ ₁ , % від належного рівня	> 80	79-60	59-41	< 40
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ, % від належного рівня	≥ 75	74-60	59-41	< 40

2.2.5 Методика проведення опитування

Для отримання інформації щодо самооцінки хворими свого стану, тяжкості перебігу захворювання в цілому та окремих симптомів окремо, а також можливості відстежити зміну самооцінки цих даних хворими в динаміці, усім пацієнтам, включеним до дослідження, було запропоновано відповісти на прості питання, щодо визначення виразності того чи іншого прояву (скарги) за запропонованою нами бальною шкалою від 0 до 4, де 0 балів – повна відсутність зазначеного симптому, 1 бал – легкий прояв даного симптому, 2 бали – помірний прояв симптому (скарги), 3 бали – виразний, 4 бали – дуже виразний. (Додаток А 3).

Основні прояви / симптоми для оцінювання були обрані виходячи з найбільш часто зазначених пацієнтами скарг.

2.2.6 Методика проведення дихальної гімнастики

Усім пацієнтам було запропоновано додатково до основної терапевтичної медикаментозної програми включити комплекс вправ дихальної гімнастики за системою «The art of living». Комплекс складався з трьох вправ, кожна з яких теоритично відповідає покращенню роботи певної ділянки легень, умовно поділених на три частини (верхівки легень, середні сегменти, нижні сегменти легень). Кожному пацієнту надавався буклет, що включав в себе наглядні правила виконання даної дихальної гімнастики.

Гімнастику потрібно було проводити в провітреному приміщенні за наступними правилами.

Загальні правила дихання під час усіх вправ:

- вдих повинен бути м'яким, плавним, але досить сильним; через ніс втягувати повітря потрібно шумно і активно, ніби відчуваючи в повній мірі потік повітря по ротоглотці;
- видихати потрібно через рот повільно і плавно, без різких рухів; повітря повинне виходити безперешкодно і вільно;
- вдих виконується одночасно з рухом кінцівок (рук) та грудної клітини;
- вправи можна виконувати стоячи, або сидячи обов'язково на твердій поверхні, залежно від стану і ступеня тяжкості захворювання.
- ритм дихання необхідно підтримувати рахунком «в голові», відповідним до ритму маршового кроку;
- послідовність дихальних рухів відповідно до рахунку має бути наступна: на 4 рахунки – робиться вдих, на наступні 4 рахунки – затримка дихання, на 6 рахунків – здійснюється видих, на наступні 2 рахунки – знов затримка дихання.

Перша вправа (для покращення роботи «нижньої частини легень»):

Початкове положення: в положенні стоячи ноги – на ширині плечей (або в положенні сидячи на твердій поверхні), руки на поясі, всі м'язи розслаблені.

Виконання вправи: вдих під рахунок через ніс з одночасним відведенням ліктьових суглобів назад та округленням грудної клітини вперед; відповідно до рахунку, потім робиться видих через рот з одночасним відведенням ліктьових суглобів вперед з округленням спини (загальний рух руками віддалено нагадує наче рух крил метелика). Виконати чотири-п'ять повторів. Відпочинок – п'ять-десять секунд між підходами повторів. І знову – виконання вправи. Зробити по можливості п'ять підходів.

Друга вправа (для покращення роботи «середньої частини легень»):

Початкове положення: в положенні стоячи ноги – на ширині плечей (або в положенні сидячи на твердій поверхні), великі пальці рук заведені у пахвові западини, 4 пальці рук розташовані спереди на грудних м'язах по напрямленню до грудини, всі м'язи розслаблені.

Виконання: вдих під рахунок через ніс з одночасним відведенням ліктьових суглобів назад і округленням грудної клітини вперед; потім – видих через рот з одночасним відведенням ліктьових суглобів вперед з округленням спини (знову наче рух крил метелика). Виконати чотири-п'ять повторів. Відпочинок – п'ять-десять секунд між підходами повторів. І знову – виконання вправи. Зробити по можливості п'ять підходів.

Третя вправа (для покращення роботи «верхньої частини легень»):

Початкове положення: в положенні стоячи ноги – на ширині плечей (або в положенні сидячи на твердій поверхні), долоні схрещені на 7 шийному хребці, всі м'язи розслаблені.

Виконання: вдих під рахунок через ніс з одночасним відведенням ліктьових суглобів назад і округленням грудної клітини вперед; потім – видих через рот з одночасним відведенням ліктьових суглобів вперед з округленням спини (наче рух крил метелика). Виконати чотири-п'ять повторів. Відпочинок – п'ять-десять секунд між підходами повторів. І знову – виконання вправи. Зробити по можливості п'ять підходів.

Головне завдання дихальної гімнастики – забезпечити відповідну координацію роботи певних м'язів під час усіх фаз дихання, відновити правильність акту дихання.

Запропонований дихальний комплекс обирався виходячи з наступних критеріїв: 1) вправи мають бути безпечними для здоров'я пацієнтів з даним захворюванням; 2) вправи мають бути легкими для розуміння та виконання як молодими пацієнтами, так і хворими старшого віку; 3) мають бути задіяні усі необхідні основні і додаткові дихальні м'язи щоб допомагати максимально нормалізувати газообмін в усіх ділянках легеневої тканини.

2.2.7 Методи статистичної обробки результатів

Статистична обробка даних досліджень проводилась з використанням ліцензійної програми STATISTICA v.6.1 (серійний номер AGAR 909 E415822FA) [29,54].

Перевірку відповідності розподілу кількісних даних нормальному закону проводили за критерієм Колмогорова-Смірнова (K-S) з поправкою Ліллієфорса. Основні статистичні характеристики представлені у вигляді: кількості спостережень (n), середнього арифметичного (M), стандартної похибки середнього (m), 95 % довірчого інтервалу для середнього (95 % ДІ) у випадках нормального закону розподілу даних або медіани (Me) і кватилей [LQ; UQ] – в інших випадках; відносних величин (%), рівня статистичної значимості (p).

Порівняння статистичних характеристик в різних групах і в динаміці спостереження проводилось з використанням параметричних і непараметричних критеріїв: перевірка рівності дисперсій – за критеріями Фішера (F) і Левена (L); оцінка вірогідності відмінностей середніх для незв'язаних вибірок – за критеріями Стюдента (t) і Манна-Уїтні (U), для зв'язаних – за відповідними критеріями Стюдента (T) і Вілкоксона (W); множинне порівняння – за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA і Краскела-Уолліса (KW-H) і використанням поправки Бонфероні; вірогідність відмінностей відносних показників – за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2), в тому числі з поправкою Йетса, та критерієм Мак-Немара (McNemar) при повторних вимірюваннях.

Для оцінки взаємозв'язку між ознаками виконувався кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r_s).

Для рішення задачі прогнозування порушень на рентгенограмі через 6 місяців і 12 місяців використовувались:

- ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic), реалізований в програмі MedCalc v. 9.6.4.0, для оцінки дискримінаційної значимості значень

показників, відібраних для прогнозування. Дані ROC аналізу представляли як середнє значення площі під ROC-кривою (AUC - Area Under Curve), побудованої за показниками чутливості (ЧТ) і специфічності (СП), і межі 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ). Точкою розмежування вважалося значення, найближче до ідеальної точці, де специфічність і чутливість = 1. Чим вище AUC, тим більшу прогностичну (діагностичну) цінність має тест.

- теорема Байєса і послідовний (секвенціальний) аналіз А. Вальда для обчислення вагових прогностичних коефіцієнтів (ПК) для кожного фактору з розрахунком інформаційної міри Кульбака (I) за формулою 2.2:

$$I = 10 \lg \frac{f_1}{f_2} \cdot 0,5 \cdot (f_1 - f_2), \quad (2.2)$$

де I – інформативність показника для прогнозу;

f_1, f_2 – відносна частота реєстрації показника у групах з наявністю (f_1) та відсутністю (f_2) порушень на рентгенограмі;

- метод логістичної регресії для визначення порогових (граничних) значень сумарного балу ПК:

$$p = \exp(z) / (1 + \exp(z)), \quad z = b_0 + b_1 \times (\sum \text{ПК}), \quad (2.3)$$

де p – теоретична ймовірність формування фіброзних змін на рентгенограмі у віддаленому періоді (через 6 місяців, 12 місяців);

$(\sum \text{ПК})$ – сума балів у конкретного пацієнта;

b_0, b_1 – розраховані коефіцієнти регресії.

Використовувалось 3 рівня статистичної значимості результатів досліджень – $p < 0,05$; $p < 0,01$ та $p < 0,001$. При $p < 0,10$ визначали тенденцію.

РОЗДІЛ 3

ОЦІНКА КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ХВОРИХ НА ТЯЖКУ НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ

3.1 Гендерно-вікові особливості поширеності і перебігу негоспітальної пневмонії

Як було зазначено у розділі 2, кількість чоловіків і жінок в основній групі хворих на НПТП була статистично порівняною ($p > 0,05$), проте чоловіки були старше за жінок – середній вік становив $50,80 \pm 2,35$ роки проти $44,60 \pm 2,12$ роки, відповідно ($t=1,99$; $p < 0,05$).

Порівняльний аналіз демографічних показників у відповідних групах хворих з НПТП 1-ї групи і 2-ї групи показав, що серед госпіталізованих у ВРІТ пацієнтів 1 групи було більше чоловіків і пацієнтів старшого віку (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

**Загальна характеристика хворих з НПТП 1-ї і 2-ї груп
($M \pm m$ або абс./ %)**

Показник		1-а група – (n = 33)	2-а група – (n = 55)	p між групами
Вік, роки		$51,40 \pm 2,82$	$45,20 \pm 2,07$	$t = 1,79$; $p = 0,076$
Стать	чоловіки	21 / 63,6 %	21 / 38,2%	$\chi^2 = 5,36$; $p < 0,05$
	жінки	12 / 36,4 %	34 / 61,8%	
ІМТ, кг/м ²		$26,90 \pm 0,73$	$26,20 \pm 0,81$	$t = 0,58$; $p > 0,05$
Кількість пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням		23 / 69,7 %	30 / 54,5%	$\chi^2 = 1,98$; $p > 0,05$
Кількість пацієнтів, що палять		10 / 30,3 %	12 / 21,8 %	$\chi^2 = 0,79$; $p > 0,05$

Примітка. p – рівень значущості відмінностей між групами за критерієм χ^2 або t-критерієм Стьюдента для незв'язаних вибірок.

Водночас, обидві групи дослідження були статистично порівняними за кількістю курців (30,3 % і 21,8 % в 1-й і 2-й групі, відповідно, $p > 0,05$) і пацієнтів з наявною надлишковою масою тіла та ожирінням (69,7 % і 54,5 %, $p > 0,05$).

Як відомо за літературними даними, тяжкість перебігу та наслідки НПТП також залежать від строків госпіталізації та своєчасності надання кваліфікованої медичної допомоги. Тобто, це слід розуміти так, що чим довший проміжок між фактичним початком перших проявів захворювання на НП та початком надання кваліфікованої медичної допомоги, тим вищий ризик більш тяжкого перебігу захворювання та розвитку ускладнень останнього [139].

За отриманими нами даними анамнезу захворювання та аналізу прицільних запитань при проведенні анкетування хворих, встановлено, що пацієнти основної групи були госпіталізовані загалом в строки від 1 до 28 днів з моменту початку захворювання. В середньому тривалість захворювання до госпіталізації складала $7,00 \pm 0,49$ діб, в тому числі в 1-й групі – $6,20 \pm 0,55$ діб, у 2-й – $7,50 \pm 0,70$ діб ($p > 0,05$) (табл. 3.2). При надходженні до стаціонару стан усіх хворих на НП відповідав тяжкому.

Таблиця 3.2

Строки госпіталізації хворих з НПТП

Показник	1-а група – (n = 33)	2-а група – (n = 55)	p між групами
Тривалість захворювання до госпіталізації, дні (M±m)	$6,20 \pm 0,55$	$7,50 \pm 0,71$	$t = 1,35$; $p > 0,05$
Тривалість госпіталізації, дні (M±m)	$23,90 \pm 0,97$	$19,90 \pm 0,62$	$t = 3,67$; $p < 0,001$
Перебування у ВРІТ, дні (Me [LQ; UQ])	3 [2; 5]	–	$U=0,0$; $p<0,001$

Примітка. p – рівень значущості відмінностей між групами за t -критерієм Стьюдента або U -критерієм Манна-Уїтні для незв'язаних вибірок

За нашими даними в перші 3 дні захворювання було госпіталізовано 15 (17,0 %) хворих, на 4-7 день – 49 (55,7 %) хворих, на 8-13 день – 14 (15,9 %), в термін більше ніж 2 тижні від виникнення перших симптомів захворювання – 10 (11,4 %) пацієнтів (рис. 3.1). При цьому 11 (12,5 %) пацієнтів мали сумніви щодо строку початку захворювання і назвали орієнтовні строки з розбігом у 3-4 доби. Достовірних відмінностей між розподілами пацієнтів із різних клінічних груп (1-ї та 2-ї) за тривалістю захворювання до госпіталізації не було ($\chi^2=3,25$; $p > 0,05$). Слід відзначити, що переважна більшість пацієнтів (понад 70 %) займалася самолікуванням за порадами знайомих чи фармацевтів і саме через це не зверталися за кваліфікованою допомогою.

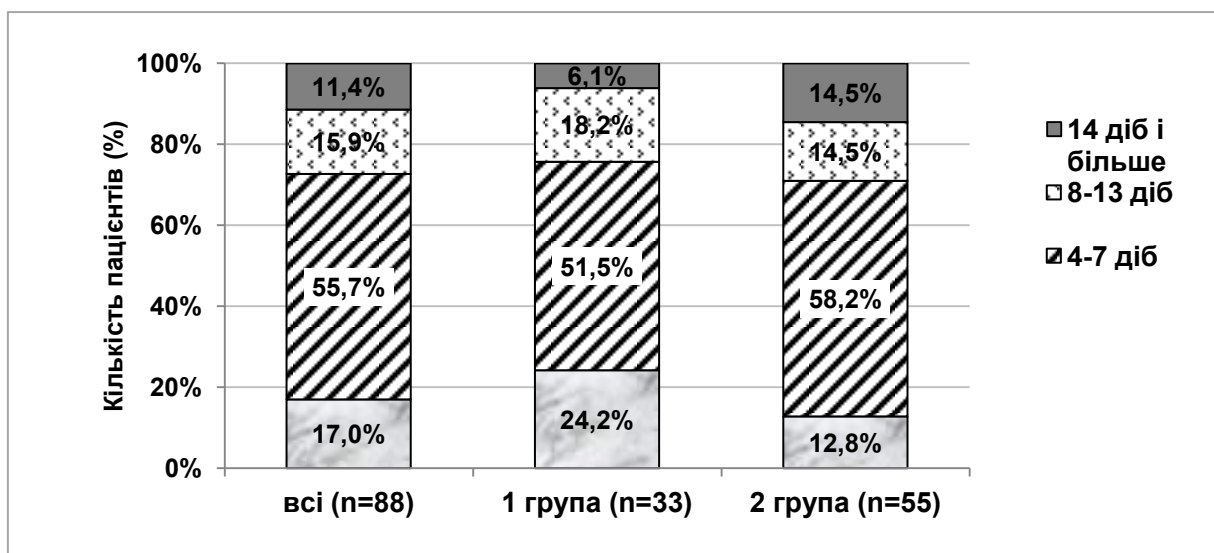


Рис 3.1. Розподіл хворих на НПТП в залежності від тривалості строків захворювання до первинного звернення за кваліфікованою медичною допомогою.

Зазначимо, що усі хворі надходили до стаціонару в ургентному порядку. При аналізі направлень хворих до стаціонару виявилось, що превалювали направлення бригад швидкої медичної допомоги ($n = 82$ – 93,2 % випадків) над направленнями від сімейного лікаря чи самозверненням, що може додатково свідчити про тяжкість стану хворих під час госпіталізації.

При аналізі даних щодо сезонності захворюваності на НПТП, виявлено залежність тяжкості НПТП від сезону госпіталізації ($r_s = -0,223$; $p < 0,05$). Встановлено, що найнесприятливіший сезону року в плані максимального рівня госпіталізації з НПТП у пацієнтів 1-ї групи спостерігався у січні (21,2 %), лютому (18,2 %) та березні (21,2 %), мінімальний – влітку та восени (по одному випадку). Пацієнти 2-ї групи мали максимальну кількість госпіталізації з приводу НПТП у грудні (20,0 %) та лютому (20,0 %) (рис. 3.2). Тобто, найбільш високий рівень загальної захворюваності на НПТП за 4 роки спостереження припадав на загальний постепідеміологічний період.

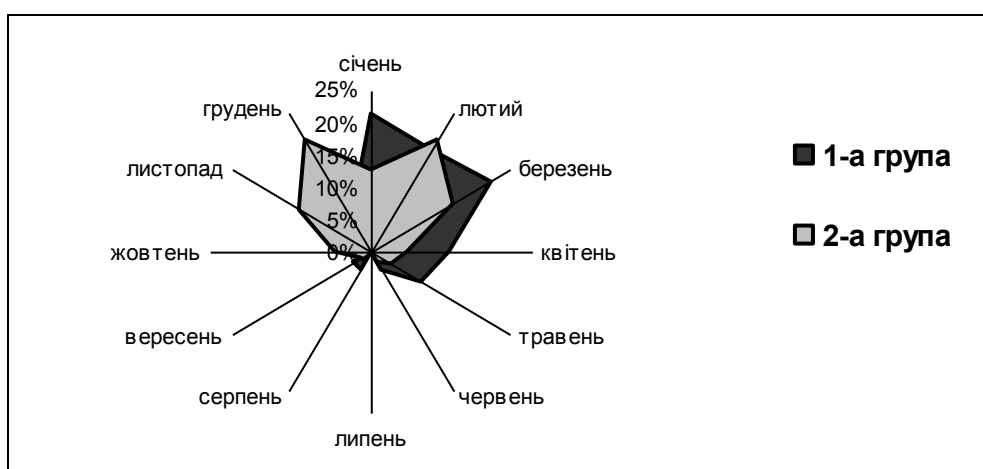


Рис. 3.2. Сезонність госпіталізації хворих на НПТП залежно від клінічної групи перебігу захворювання.

За отриманим результатом аналізу загальної тривалості лікування виявилось, що середній термін тривалості госпіталізації складав $21,30 \pm 0,57$ днів. Причому пацієнти 1-ї групи знаходились у лікарні в середньому на 4 дні довше ($23,9 \pm 0,97$ днів), ніж хворі 2-ї групи $19,90 \pm 0,62$ днів ($t=3,67$; $p < 0,001$) (табл. 3.2). Середній термін перебування у ВРІТ пацієнтів 1-ї групи склав 3,0 [2,0; 5,0] діб.

Було також виявлено залежність сезонності госпіталізації від статі (рис. 3.3). Максимальний рівень госпіталізації серед чоловіків спостерігався у січні (19,0 %), в той час як жінки частіше госпіталізувались в грудні та лютому (21,7 %).

При статистичній порівняності ($p > 0,05$) загальної тривалості госпіталізації (табл. 3.3), була виявлена пряма кореляція між тяжкістю перебігу захворювання (і як наслідок необхідністю більш тривалої госпіталізації у ВРІТ) та статтю (рис. 3.4).



Рис. 3.3. Сезонність госпіталізації хворих з НПТП різної статі.

Таблиця 3.3

Загальна характеристика і строки госпіталізації хворих з НПТП з урахуванням віку і статі

Показник	Стать		Вікова група		
	чоловіча (n = 42)	жіноча (n = 46)	до 30 років (n = 13)	від 30 до 60 років (n = 55)	понад 60 років (n = 20)
ІМТ, кг/м ² (M±m)	26,60 ± 0,67	26,30 ± 0,92	21,5 ± 1,03 ^{2,3}	27,3 ± 0,75 ¹	27,10 ± 0,93 ¹
Кількість пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням (абс./%)	27 / 64,3%	26 / 56,5%	2 / 15,4% ^{2,3}	36 / 65,5% ¹	15 / 75,0% ¹
Кількість пацієнтів, що палять (абс./%)	15 / 35,7%	7 / 15,2%*	2 / 15,4%	17 / 30,9%	2 / 10,0%
Тривалість захворювання до госпіталізації, дні (M±m)	7,10 ± 0,83	6,90 ± 0,56	5,15 ± 0,59 ²	7,70 ± 0,60 ¹	6,40 ± 1,19
Тривалість госпітальзації, дні (M±m)	21,7 ± 0,8	21,0 ± 0,8	20,6 ± 1,1	20,9 ± 0,8	23,0 ± 1,0

Продовження таблиці 3.3					
Показник	Стать		Вікова група		
	чоловіча (n = 42)	жіноча (n = 46)	до 30 років (n = 13)	від 30 до 60 років (n = 55)	понад 60 років (n = 20)
Перебування у ВРІТ (кількість пацієнтів в %/ тривалість в днях Me [LQ; UQ])	50,0 %/ 4 [3; 6]	26,1 %* / 2 [1; 2,5]*	23,1 %/ 2 [1,5; 2] ³	36,4 %/ 3 [1,7; 6,5]	50,0% / 4 [3,2; 4,8] ¹

Примітки: 1. * – $p < 0,05$ в порівнянні з групою чоловіків; 2. ^{1,2,3} – $p < 0,05$ в порівнянні з відповідною віковою групою.

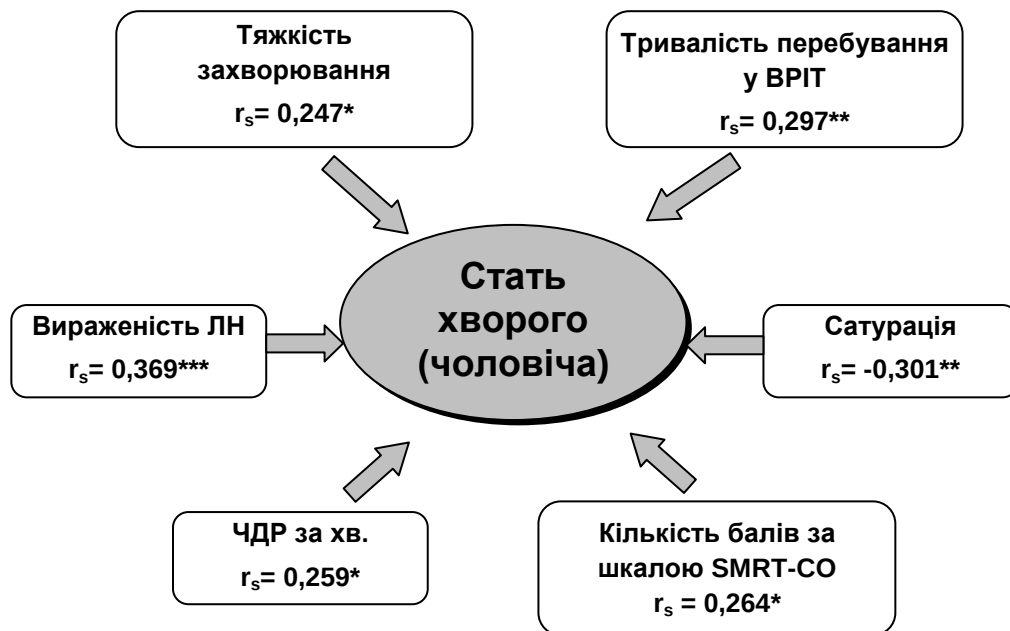


Рис. 3.4. Кореляційний взаємозв'язок між статтю хворого та факторами перебігу пневмонії. Примітки: 1 – r_s – коефіцієнт кореляції Спірмен; 2 – * – $p < 0,05$; 3 – ** – $p < 0,01$.

Відповідно до отриманих даних, чоловіки достовірно частіше потребували тривалішої госпіталізації у ВРІТ, що склало 50,0 % від всіх випадків НПТП у чоловіків (21 пацієнт з 42) проти 26,1 % (12 пацієнтів з 46) у жінок ($\chi^2 = 5,36$; $p < 0,05$). Що в свою чергу опосередковано підтверджується наявністю прямого кореляційного зв'язку між кількістю

балів по шкалі SMRT-CO (Додаток В) і статтю – $r_s = 0,264$ ($p < 0,05$). Середній бал по шкалі SMRT-CO в групі чоловіків дорівнював $1,07 \pm 0,18$ бала проти $0,50 \pm 0,14$ бала у жінок ($t = 2,46$; $p < 0,05$). Крім того, середня тривалість перебування чоловіків у ВРІТ достовірно перевищувала таку у жінок – 4 [3; 6] дні проти 2 [1; 2,5] дні ($U = 677,5$; $p < 0,05$) (табл. 3.3).

Аналізуючи антропометричні дані, зазначимо що більше половини хворих на НПТП старше 30 років мали надлишкову масу тіла або ожиріння – 65,5 % і 75,0 % пацієнтів в групах 30-60 років і старше 60 років проти 15,4 % в групі до 30 років ($\chi^2 = 10,7$ і $\chi^2 = 11,2$; $p < 0,001$). Пацієнти старшої вікової групи (понад 60 років) достовірно довше знаходились у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) порівняно з групою пацієнтів до 30 років – 4 [3,2; 4,8] дні проти 2 [1,5; 2] днів ($U = 83,5$; $p < 0,05$).

Таким чином, узагальнюючи отримані дані виявлено, що захворюваність на НПТП має свою сезонність, що виходить за рамки загально прийнятих строків максимальної захворюваності, її пік припадає на постепідеміологічний період. Крім того, слід зазначити залежність сезонних піків захворюваності на НПТП від статі.

Окрім цього, можемо узагальнити, що НПТП перебігає більш тяжко у чоловіків, особливо старшої вікової групи, що веде до більш частой необхідності тривалої госпіталізації таких пацієнтів у ВРІТ. Термін необхідності тривалості перебування чоловіків у ВРІТ достовірно перевищує аналогічний у пацієнок жіночої статі.

3.2 Особливості клінічного перебігу тяжкої негоспітальної пневмонії у пацієнтів

Згідно з актуальними сучасними науковими уявленнями, висока захворюваність та летальність при НПТП пов'язані з можливими змінами основних клінічних проявів захворювання та його здатністю протікати під масками інших захворювань, що в свою чергу додатково утруднює діагностику НПТП, чим опосередкувано затягує можливість надання

спеціалізованої точно спрямованої лікувальної програми. Саме тому необхідним досить актуальним є визначення клінічних особливостей НПТП. Для цього були проаналізовані основні клінічні показники, їх поширеність та наявність відмінностей залежно від різних факторів на початку захворювання, а також їх динаміка протягом лікування та залежно від виконання запропонованої програми відновлення за допомогою дихальної гімнастики.

Аналізуючи отримані дані, зазначимо, що загалом найбільш часто пацієнти пред'являли скарги на задишку ($n = 43$ – 48,9 %) і кашель ($n = 69$ – 78,4 %) з відділенням мокротиння ($n = 55$ – 62,5 %) або без неї ($n = 14$ – 15,9 %), а також слабкість ($n = 64$ – 72,7 %), біль у грудній клітці ($n = 43$ – 48,9 %), зниження апетиту ($n = 36$ – 40,9 %), що повністю співпадає з літературними даними. Всі вищевказані скарги, крім задишки, були характерними для пацієнтів всіх статевих вікових груп (рис. 3.5, 3.6).

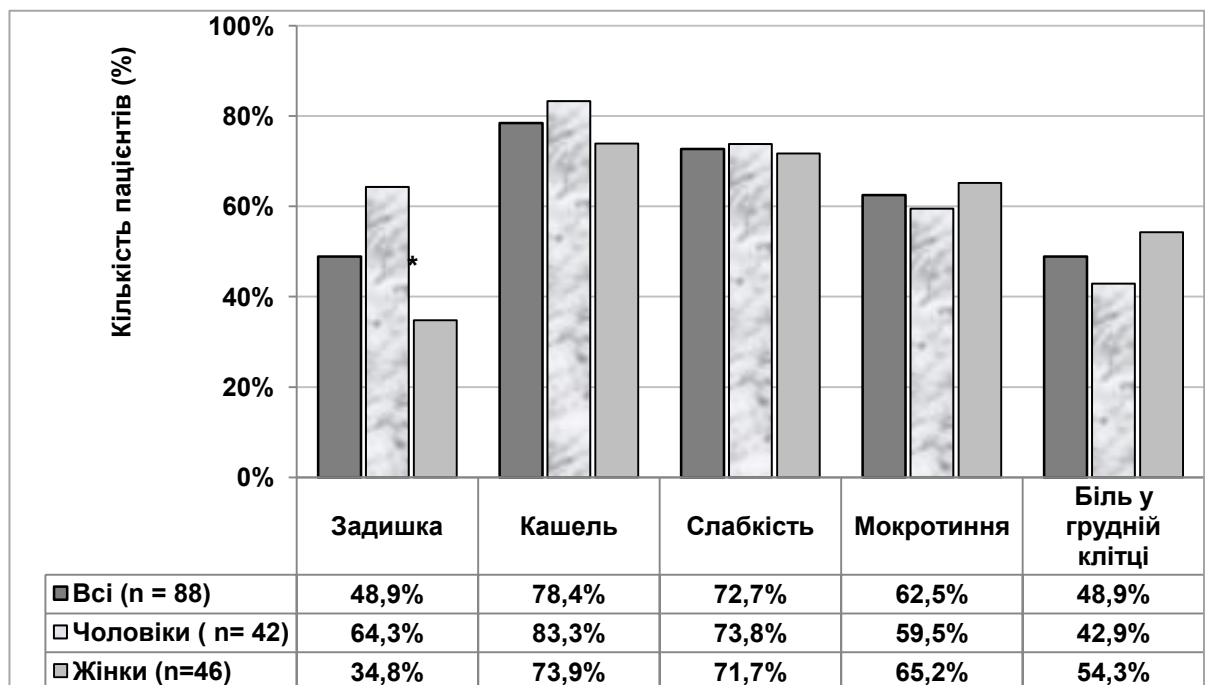


Рис. 3.5. Частота основних клінічних симптомів НПТП в залежності від статі хворих. Примітка. * – $p < 0,01$ порівняно з групою чоловіків.

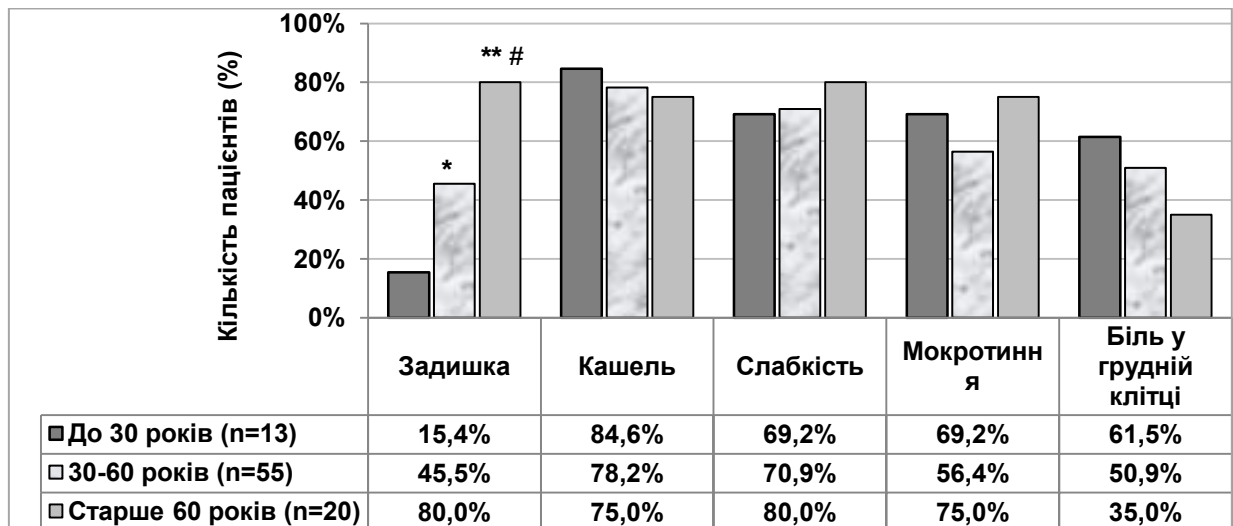


Рис. 3.6. Частота основних клінічних симптомів НПТП в залежності від віку хворих. Примітки: 1. * – $p < 0,05$ порівняно з групою до 30 років; 2. ** – $p < 0,001$ порівняно з групою до 30 років; 3. # – $p < 0,01$ порівняно з групою 30-60 років.

Задихка достовірно ($\chi^2 = 7,65$; $p < 0,01$) частіше зустрічалася у пацієнтів чоловічої статі (64,3 %), ніж жіночої (34,8 %), а також у пацієнтів старшої вікової групи (80,0 %) порівняно з хворими НПТП молодшого (15,4 %; $\chi^2 = 13,3$; $p < 0,001$) та середнього віку (45,5 %; $\chi^2 = 7,06$; $p < 0,01$). Навіть на тлі проведеної терапії відсоток наявності задихки у чоловіків залишався достовірно вищим і становив 38,1 % проти 4,3 % у жінок ($\chi^2 = 15,4$; $p < 0,001$).

Слід також зазначити наявність прямого кореляційного зв'язку між чоловічою статтю і ступенем вираженості легеневої недостатності (ЛН) ($r_s = 0,369$; $p < 0,001$), що в свою чергу додатково підтверджується достовірним взаємозв'язком між чоловічою статтю і ЧДР ($r_s = 0,259$; $p < 0,05$), а також сатурацією ($r_s = -0,301$; $p < 0,01$) (рис. 3.4). Зокрема, ЛН 3 ступеню мали 28,6 % чоловіків і лише 2,2 % жінок ($\chi^2 = 12,2$; $p < 0,001$) (табл. 3.4). ЧДР за 1 хв. дорівнювала $24,00 \pm 0,58$ у чоловіків проти $22,10 \pm 0,42$ у жінок ($t = 2,67$; $p < 0,01$), а рівень сатурації відповідно становив $90,8 \pm 1,0$ % проти $94,0 \pm 0,8$ % ($t = 2,48$; $p < 0,05$).

Відзначається зворотній кореляційний зв'язок між рівнем сатурації і віком хворих – $r_s = -0,277$ ($p < 0,01$). Найнижчий рівень показника насичення крові киснем мали пацієнти старшої вікової групи ($89,5 \pm 1,6$ %) порівняно з хворими на НПТП молодшого ($93,8 \pm 0,9$ %; $t = 2,08$; $p < 0,05$) і середнього віку ($93,3 \pm 0,7$ %; $t = 2,48$; $p < 0,05$). Цей зв'язок підтверджено і результатами дисперсійного аналізу ANOVA ($F = 3,28$; $p < 0,05$).

Таблиця 3.4

**Клініко-анамнестичні характеристики хворих на НПТП
різної статі і віку ($M \pm m$ або абс./ %)**

Показник		Стать		Вікова група		
		чоловіча (n = 42)	жіноча (n = 46)	до 30 років (n = 13)	від 30 до 60 років (n = 55)	понад 60 років (n = 20)
ЧДР, за 1 хв.		$24,0 \pm 0,58$	$22,1 \pm 0,42^*$	$22,4 \pm 0,62$	$22,9 \pm 0,50$	$23,4 \pm 0,73$
Температура тіла, °C		$38,3 \pm 0,1$	$37,9 \pm 0,1$	$38,2 \pm 0,2$	$38,2 \pm 0,1$	$37,9 \pm 0,2$
Тривалість лихоманки, дні		$3,83 \pm 0,44$	$3,05 \pm 0,28$	$2,85 \pm 0,36$	$3,94 \pm 0,36^3$	$2,24 \pm 0,33^2$
Сатурація, %		$90,8 \pm 1,0$	$94,0 \pm 0,8^*$	$93,8 \pm 0,9^3$	$93,3 \pm 0,7^3$	$89,5 \pm 1,6^{1,2}$
ЧСС, уд./ хв.		$100,7 \pm 2,3$	$94,3 \pm 1,8^*$	$102,4 \pm 4,1$	$96,6 \pm 1,8$	$96,3 \pm 3,2$
ЛН	0 ст.	1 / 2,3%	2 / 4,3%	1 / 7,7%	2 / 3,7%	–
	1 ст.	12 / 28,6%	26 / 56,5%*	5 / 38,5%	26 / 47,3%	7 / 35,0%
	2 ст.	17 / 40,5%	17 / 37,0%	7 / 53,8%	19 / 34,5%	8 / 40,0%
	3 ст.	12 / 28,6%	1 / 2,2%*	–	8 / 14,5%	5 / 25,0%

Примітки: 1. – * – $p < 0,05$ в порівнянні з групою чоловіків;

2. – ^{1,2,3} – $p < 0,05$ в порівнянні з відповідною віковою групою.

Підвищення температури тіла спостерігалось у більшості хворих на НПТП (92,0 %). Проте, потрібно наголосити, що при майже однаковій тривалості періоду лихоманки (табл. 3.4), у жінок частіше відзначалась субфебрильна температура (41,3 %), тоді як у хворих чоловічої статі – фебрильна лихоманка (78,6 %). Для 40,0 % усіх хворих на НПТП, старших за

60 років, була характерна нормальна або субфебрильна температура тіла і найменший період тривалості лихоманки – $2,24 \pm 0,33$ дні.

Аналіз динаміки скарг та клініко-лабораторних показників у хворих різних клінічних груп перебігу НПТП на тлі терапії (табл. 3.5) показав, що пацієнти 1-ї групи достовірно частіше скаржились на задишку як на момент госпіталізації (69,7 % проти 36,4 %; $\chi^2 = 9,17$; $p < 0,01$), так і через 10 діб від початку лікування (33,3 % проти 12,7 %; $\chi^2 = 5,38$; $p < 0,05$).

Іншою провідною скаргою була наявність кашлю. Але якщо на початку захворювання відсоток скарг на наявність кашлю була порівняна в обох групах (84,8 % проти 74,5 %; $\chi^2 = 1,29$; $p > 0,05$), то через 10 діб від початку лікування кашель зберігся у 75,8 % і 50,9 % пацієнтів 1-ї і 2-ї групи, відповідно ($\chi^2 = 5,32$; $p < 0,05$). Це також підтверджується наявністю прямого кореляційного зв'язку між вираженістю кашлю та тяжкістю перебігу захворювання і, як наслідок, більш тривалим строком госпіталізації ($r_s = 0,246$; $p < 0,05$).

Лихоманка на момент госпіталізації відзначалась у більшості пацієнтів обох груп (90,9 % і 92,7 %), проте у хворих 1-ї групи вона супроводжувалась підвищенням температури до фебрильних цифр і піретичних значень (72,7 %), триваючи в середньому ($4,2 \pm 0,48$) днів. Для хворих 2-ї групи була характерною субфебрильна лихоманка (40,0 %) з тривалістю ($2,9 \pm 0,28$) дні ($t = 2,48$; $p < 0,05$). При цьому більш значне підвищення температури здебільшого відзначалось у молодих пацієнтів ($r_s = -0,21$, $p < 0,05$).

Таблиця 3.5

Динаміка скарг та даних обстеження хворих різних клінічних груп перебігу НПТП (абс./ % або $M \pm m$)

Показник	1-а група (n = 33)		2-а група (n = 55)	
	початок	через 10 діб	початок	через 10 діб
Задишка	23 / 69,7 %	11 / 33,3 % *	20 / 36,4% ^{##}	7 / 12,7 % * [#]
Загальна слабкість	24 / 72,7 %	11 / 33,3% *	40 / 72,7 %	11 / 20,0 % ***
Кашель	28 / 84,8 %	25 / 75,8 %	41 / 74,5 %	28 / 50,9 % [#]

<i>Продовження таблиці 3.5</i>				
Показник	1-а група (n = 33)		2-а група (n = 55)	
	початок	через 10 діб	початок	через 10 діб
Мокротиння:	20 / 60,6 %	16 / 48,5 %	35 / 63,6 %	21 / 38,2 % *
слизове	6 / 18,2 %	10 / 30,3 %	12 / 21,8 %	14 / 25,5 %
слизово-гнійне	14 / 42,4 %	6 / 18,2 % *	23 / 41,8 %	7 / 12,7 % **
Біль в грудній клітині	19 / 57,6 %	7 / 21,2 % *	24 / 43,6 %	5 / 9,1 % ***
Лихоманка	30 / 90,9 %	– ***	51 / 92,7 %	– ***
Середня температура тіла, °C	38,3 ± 0,1	36,7 ± 0,1 ***	38,0 ± 0,1	36,5 ± 0,1 ***
Тривалість лихоманки, дні	4,2 ± 0,48	– ***	2,9 ± 0,28 [#]	– ***
Сатурація, %	86,9 ± 1,1	96,3 ± 0,4 ***	95,8 ± 0,3 ^{###}	97,7 ± 0,1 *** ^{###}
ЧСС, уд./хв.	104,5 ± 2,4	82,1 ± 1,3 ***	93,1 ± 1,7 ^{###}	80,2 ± 0,8 ***

Примітки: 1. * – $p < 0,05$; 2. ** – $p < 0,01$; 3. *** – $p < 0,001$ в групі порівняно з початковим рівнем; 4. [#] – $p < 0,05$; 5. ^{###} – $p < 0,01$; 6. ^{###} – $p < 0,001$ порівняно з 1-ю групою у відповідний період спостереження.

При аналізі отриманих результатів даних пульсоксиметрії спостерігалась тенденція до більш низьких результатів показника у хворих 1-ї групи порівняно з групою 2 (див. табл. 3.5) як до, так і після лікування ($p < 0,001$). Втім, слід звернути увагу на той факт, що у частини хворих 1-ї групи частіше спостерігались гемодинамічні розлади, котрі могли стати причиною хибних занадто низьких результатів. Зокрема, встановлено, що більшість хворих 1-ї групи мали знижений АТ на тлі збільшеної частоти серцевих скорочень (ЧСС): систолічний АТ ≤ 115 мм рт. ст. мали 51,5 % пацієнтів 1-ї групи проти 29,1 % в групі 2 ($\chi^2 = 4,43$; $p < 0,05$), ЧСС ≥ 100 уд./хв. – 72,7 % проти 29,1 % пацієнтів, відповідно ($\chi^2 = 15,8$; $p < 0,001$). Причому, спостерігався прямий кореляційний зв'язок між ЧСС та температурою тіла ($r_s = 0,329$; $p < 0,01$) та зворотний – між рівнем АТ систолічним та ЧДР ($r_s = -0,307$; $p < 0,01$), що вказує на розвиток вираженого загально-інтоксикаційного стану у цієї категорії хворих.

У динаміці спостереження на тлі лікування в обох клінічних групах відзначався регрес основної клінічної симптоматики захворювання (від $p < 0,05$ до $p < 0,001$), за виключенням скарг на кашель, який зберігся у 75,8 % пацієнтів 1-ї групи і 50,9 % – 2-ї групи ($\chi^2 = 5,32$; $p < 0,05$ між групами). У пацієнтів, які виконували вправи дихальної гімнастики, відзначалось суттєве ($p < 0,001$) зниження ЧДР (на 23,6 % і 9,4 % в 1-й і 2-й групах) та ЧСС (на 21,4 % і 13,9 %), покращення сатурації (на 10,8 % і 2,0 %).

На початку дослідження самооцінка хворими тяжкості свого стану за 5-ти бальною шкалою (1 – дуже погано, 5 – дуже добре) складала в середньому $(1,5 \pm 0,36)$ бали та $(1,7 \pm 0,41)$ бали відповідно у 1-й та 2-й групах ($t = 0,34$; $p > 0,05$ між групами). В динаміці спостереження на фоні лікування з включенням вправ дихальної гімнастики, відмічено достовірне ($p < 0,001$) покращення стану та підвищення рівня самооцінки хворими його тяжкості до $(3,86 \pm 0,4)$ та $(3,91 \pm 0,36)$ балів, відповідно по групах ($t = 0,09$; $p > 0,05$ між групами).

3.3. Особливості лабораторних показників перебігу тяжкої негоспітальної пневмонії у пацієнтів

В період розпалу захворювання досить очікувано у більшості хворих на НПТП характерно відзначався лейкоцитоз ($n = 49$ – 55,7 %), прискорена ШОЕ ($n = 65$ – 73,9 %), зсув лейкоцитарної формули вліво ($n = 61$ – 69,3 %). При цьому не було відзначено достовірної залежності показників гемограми від статі та віку хворих (табл. 3.6).

Результати порівняння досліджуваних показників загального аналізу крові у хворих з різним клінічним перебігом НПТП підтвердили наявність прямої взаємозалежності між ними, що опосередковано підтверджується наявністю прямої кореляції між кількістю балів по шкалі SMRT-CO і вмістом лейкоцитів в крові – $r_s = 0,284$ ($p < 0,01$), відсотком паличкоядерних нейтрофілів – $r_s = 0,538$ ($p < 0,001$), ШОЕ – $r_s = 0,388$ ($p < 0,001$). На момент госпіталізації лейкоцитоз визначався у 72,7 % хворих 1-ї групи і 45,5 % в 2-й

групі ($\chi^2 = 6,22$; $p < 0,05$), прискорена ШОЕ – у 97,0 % і 60,0 % хворих, відповідно по групах ($\chi^2 = 14,6$; $p < 0,001$), паличкоядерний нейтрофіліоз – у 90,9 % і 56,4 % хворих ($\chi^2 = 11,6$; $p < 0,001$).

Таблиця 3.6

**Показники периферичної крові у хворих на НПТП різної статі і віку
на початку дослідження ($M \pm m$)**

Показник	Стать		Вікова група		
	чоловіча (n = 42)	жіноча (n = 46)	до 30 років (n = 13)	від 30 до 60 років (n = 55)	понад 60 років (n = 20)
Лейкоцити, 10^9 г/л	$11,1 \pm 0,70$	$10,0 \pm 0,61$	$11,7 \pm 1,20$	$10,1 \pm 0,57$	$10,9 \pm 1,05$
Паличкоядерні лейкоцити, %	$13,6 \pm 1,42$	$11,0 \pm 1,16$	$11,8 \pm 2,72$	$11,7 \pm 1,08$	$13,9 \pm 2,16$
Сегментоядерні лейкоцити, %	$62,4 \pm 2,03$	$64,1 \pm 1,52$	$65,1 \pm 3,01$	$62,8 \pm 1,45$	$63,4 \pm 3,35$
ШОЕ, мм/год.	$33,7 \pm 3,30$	$36,6 \pm 3,57$	$34,0 \pm 6,40$	$35,7 \pm 3,07$	$34,8 \pm 5,35$

Примітка. При усіх порівняннях між групами $p > 0,05$.

Таблиця 3.7

**Динаміка показників периферичної крові у хворих різних
клінічних груп перебігу НПТП ($M \pm m$)**

Показник	1-а група (n = 33)		2-а група (n = 55)	
	початок	через 10 діб	початок	через 10 діб
Лейкоцити, 10^9 г/л	$11,9 \pm 0,89$	$10,3 \pm 0,77$	$9,7 \pm 0,48$ [#]	$7,4 \pm 0,25$ *** ###
Паличкоядерні лейкоцити, %	$18,4 \pm 1,68$	$8,8 \pm 0,86$ ***	$8,5 \pm 0,69$ ###	$4,96 \pm 0,51$ *** ###
Сегментоядерні лейкоцити, %	$62,2 \pm 2,51$	$65,8 \pm 1,02$	$63,9 \pm 1,33$	$66,2 \pm 0,99$
ШОЕ, мм/год.	$46,9 \pm 3,39$	$41,3 \pm 3,1$	$28,3 \pm 2,97$ ###	$27,4 \pm 2,2$ ###

Примітки: 1. * – $p < 0,05$; 2. ** – $p < 0,01$; 3. *** – $p < 0,001$ в групі порівняно з початковим рівнем; 4. [#] – $p < 0,05$; 5. ^{##} – $p < 0,01$; 6. ^{###} – $p < 0,001$ порівняно з 1-ю групою у відповідний період спостереження.

В динаміці спостереження на фоні лікування відзначався загальний регрес гнійно-запальних процесів у крові хворих на НПТП, що був найбільш виражений у пацієнтів 2-ї групи (табл. 3.7). Через 10 діб від початку терапії лейкоцитоз зберігся у 42,4 % хворих 1-ї групи проти 21,8 % у групі 2 ($\chi^2 = 4,21$; $p < 0,05$), а паличкоядерний нейтрофіліз – у 57,6 % проти 23,6 % хворих, відповідно ($\chi^2=10,3$; $p < 0,01$) (рис. 3.7).

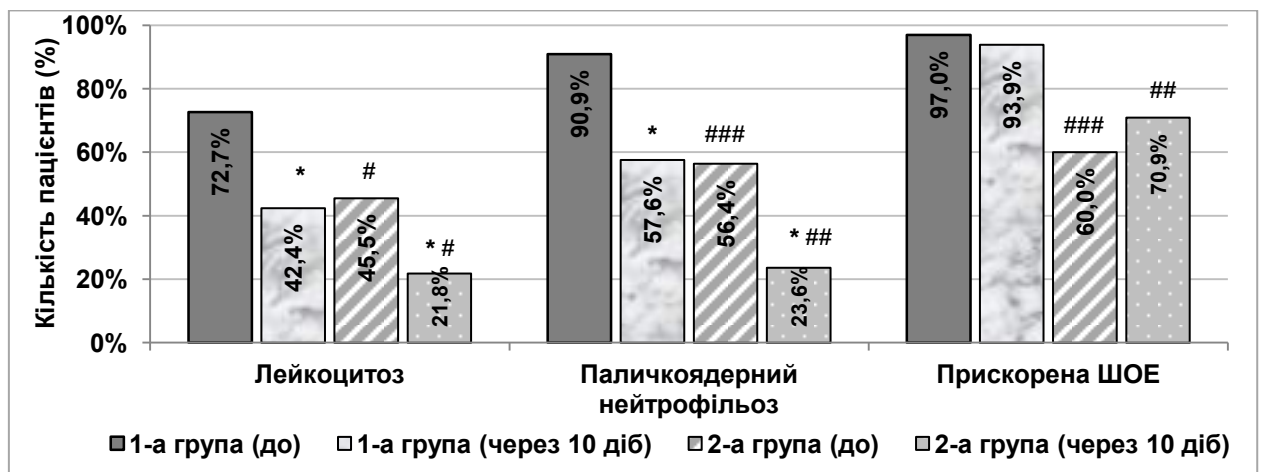


Рис. 3.7. Зміни в гемограмі у хворих різних клінічних груп перебігу НПТП залежно від періоду спостереження. Примітки: 1. * – $p < 0,05$ порівняно з початковим рівнем; 2. # – $p < 0,05$; 3. ### – $p < 0,01$; 4. #### – $p < 0,001$ порівняно з 1-ю групою у відповідний період спостереження.

При імуноферментному дослідженні маркерів запального процесу крові, аналіз рівня С-реактивного білка (СРБ), як одного з найбільш чутливих і ранніх індикаторів запалення, у крові хворих на НПТП показав його залежність від тяжкості перебігу захворювання та ефективності проводимої терапії. За отриманими нами даними, на момент госпіталізації хворих на НПТП рівень СРБ у плазмі крові перевищував 10 мг/л у 77,3 % хворих ($n = 68$), вище 50 мг/л – у 47,7 % ($n = 42$), а вище 100 мг/л – у 31,8 % ($n = 28$) хворих на НПТП. При цьому, при НП тяжкого перебігу у хворих 1-ї групи дослідження 60,6 % ($n = 20$) пацієнтів мали рівень СРБ понад 100 мг/л, а середній показник по групі становив 155,0 [52,0; 260] мг/л (табл. 3.8). Аналогічні показники у пацієнтів 2-ї групи дослідження становили 14,5 % (n

= 8) і середній показник по групі становив 20,1 [8,4; 57,2] мг/л ($p < 0,001$ порівняно з 1-ю групою спостереження).

Таблиця 3.8

Динаміка рівня С-реактивного білка (мг/л) у хворих різних клінічних груп перебігу НПТП (Me [LQ; UQ])

Група	Період спостереження		р між періодами*
	початок	через 10 діб	
1-а група (n = 33)	155,0 [52,0; 260]	25,4 [10,0; 76,1]	T = 0,0; $p < 0,001$
2-а група (n = 55)	20,1 [8,4; 57,2]	18,0 [8,2; 37,0]	T = 2,0; $p < 0,001$
p_1 між групами**	U = 353,5; $p < 0,001$	U = 680,5; $p < 0,05$	

Примітки: 1. * – за критерієм Вілкоксона (T); 2. ** – за критерієм Манна-Уїтні (U).

Наявність тісного взаємозв'язку між тяжкістю перебігу НП і рівнем СРБ на ранніх стадіях захворювання підтверджують і дані кореляційного аналізу: коефіцієнт кореляції між рівнем СРБ і оцінкою стану хворого за шкалою SMRT-CO дорівнював $r_s = 0,554$ ($p < 0,001$), між рівнем СРБ і потребою тривалої госпіталізації у ВРІТ – $r_s = 0,512$ ($p < 0,001$). Достовірні кореляційні зв'язки слабкої і помірної сили виявлені між рівнем СРБ і основними клініко-лабораторними показниками запального процесу у легенях: кількістю лейкоцитів у загальному аналізі крові – $r_s = 0,424$ ($p < 0,001$), відсотком паличкоядерних нейтрофілів у загальному аналізі крові – $r_s = 0,488$ ($p < 0,001$), ШОЕ – $r_s = 0,469$ ($p < 0,001$), гіпертермією (лихоманкою) – $r_s = 0,304$ ($p < 0,01$), ступенем ЛН – $r_s = 0,324$ ($p < 0,01$), з рівнем ЧДР – $r_s = 0,374$ ($p < 0,001$).

Слід зазначити, що рівні СРБ в гостру фазу захворювання достовірно не залежали від віку пацієнтів (за критерієм Краскела-Уолліса $H=3,75$; $p > 0,05$) (табл. 3.9), а високі значення показників у чоловіків порівняно з пацієнтками жіночої статі (72,4 [22,7; 257] мг/л проти 25,0 [8,3; 87,1] мг/л при

$p < 0,01$) можна пояснити більш важким перебігом НПТП у чоловіків, про що нами уже зазначалось вище. Це підтверджує і відсутність достовірних розбіжностей між середніми рівнями СРБ у чоловіків і жінок, 1-ї групи спостереження – 168,0 [67,0; 298] мг/л і 115,7 [23,8; 255,5] мг/л ($U=90,0$; $p > 0,05$).

Таблиця 3.9

Показники маркеру системного запалення (СРБ) та фактору фіброзу (TGF β) у хворих на НПТП різної статі і віку на початку дослідження (M $\pm$ m або Me [LQ; UQ])

Показ- ник	Основна група (n = 88)	Стать		Вікова група		
		чоловіча (n = 42)	жіноча (n = 46)	до 30 років (n = 13)	від 30 до 60 років (n = 55)	понад 60 років (n = 20)
СРБ, мг/л	38,3 [11,3; 150,9]	72,4 [22,7; 257]	25,0 * [8,3; 87,1]	52,0 [7,2; 70]	37,9 [16,4; 155]	40,5 [9,5; 204,7]
TGF β , пг/мл	20149,1 $\pm$ 424,0	20610,3 $\pm$ 516,4	19728,1 $\pm$ 659,3	20394,8 $\pm$ 1693,8	20115,5 $\pm$ 467,4	20081,9 $\pm$ 856,8

Примітка. * – $p < 0,01$ в порівнянні з групою чоловіків.

Як видно з даних наведених нами у таблиці 3.8, у хворих обох клінічних груп спостереження відзначалась достовірна позитивна динаміка щодо зниження рівня сироваткового СРБ через 10 діб після початку адекватної терапії. В 1-й групі середній показник знизився у 6,1 рази ($T = 0,0$; $p < 0,001$), а кількість хворих з СРБ понад 100 мг/л – з 60,6 % до 15,2 % ($Mc Nemar \chi^2 = 7,84$; $p < 0,01$). Водночас, достовірні відмінності між рівнями СРБ в крові хворих обох груп в цей період спостереження зберіглися – 25,4 [10,0; 76,1] мг/л в 1-й групі проти 18,0 [8,2; 37,0] мг/л в 2-й групі ($U=680,5$; $p < 0,05$).

З сучасних наукових літературних джерел відомо, що одним з найбільш універсальних маркерів, який впливає на процеси ініціації проліферації фібробластів, синтез компонентів екстрацелюлярного матриксу, активацію макрофагів, стимуляцію росту судин і сполучної тканини, і дає можливість оцінити вірогідний розвиток фібротичних змін є трансформуючий фактор

росту β (TGF β). За даними нашого дослідження встановлено, що в гостру фазу НПТП рівень фактору TGF β у сироватці крові пацієнтів основної групи був на 15,9 % вище показників здорових осіб – $20149,1 \pm 424,0$ пг/мл проти $17388,9 \pm 1258,5$ пг/мл ($t = 2,10$; $p < 0,05$) (рис. 3.8).

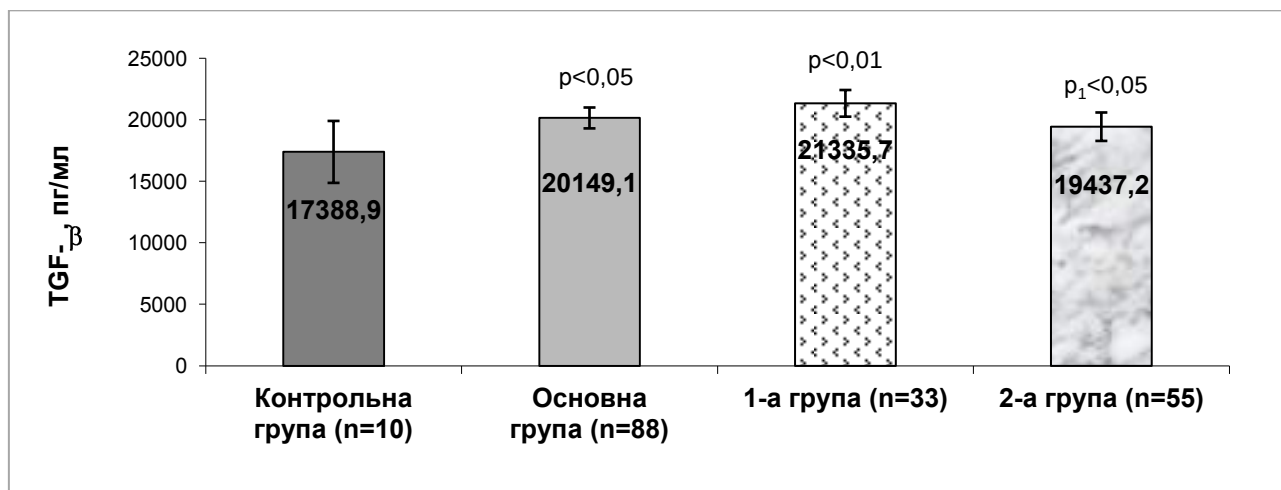


Рис. 3.8. Середні рівні показників TGF β (М, 95% ДІ) у пацієнтів основних і контрольної груп. Примітки: 1. – p – рівень значимості відмінностей порівняно з контрольною групою; 2. – p_1 – порівняно з 1-ю групою.

Найвищий рівень TGF β реєструвався у хворих 1-ї групи – $21335,7 \pm 542$ пг/мл, що на 22,7 % перевищувало дані контрольної групи ($t = 2,88$; $p < 0,01$) і на 9,8 % – відповідні показники у хворих 2-ї групи ($19437,2 \pm 577,8$ пг/мл; $t = 2,22$; $p < 0,05$). Пряму залежність рівня TGF β від тяжкості стану хворих додатково підтверджують і результати кореляційного аналізу: між TGF β і шкалою SMRT-CO – $r_s = 0,267$ ($p < 0,05$), між TGF β і потребою тривалої госпіталізації у ВРІТ – $r_s = 0,230$ ($p < 0,05$) (табл. 3.10).

Виявлені також слабкі, але достовірні кореляційні зв'язки між рівнем TGF β у гостру фазу запалення з іншими клініко-лабораторними показниками: з СРБ ($r_s = 0,210$; $p < 0,05$), ЧДР ($r_s = 0,220$; $p < 0,05$), відсотком паличкоядерних лейкоцитів ($r_s = 0,286$; $p < 0,01$), ЧСС ($r_s = 0,292$; $p < 0,01$) (рис. 3.9, табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Коефіцієнти рангової кореляції Спірмена (r_s) маркерів СРБ і TGF β з іншими факторами у хворих на НПТП на початку дослідження

Показник	СРБ, мг/л	TGF β , пг/мл
Перебування у ВРІТ	0,512 ***	0,230 *
Тривалість перебування у ВРІТ, дні	0,548 ***	0,227 *
Легенева недостатність, ступінь	0,324 **	0,156
Температура тіла, °C	0,304 **	0,074
Тривалість лихоманки, дні	0,307 **	0,098
SMRT-CO	0,554 ***	0,267 *
ЧДР, за 1 хв.	0,374 ***	0,220 *
Сатурація, %	-0,487 ***	-0,169
ЧСС, уд./хв.	0,340 ***	0,292 **
Лейкоцити, 10^9 г/л	0,424 ***	0,055
Паличкоядерні лейкоцити, %	0,488 ***	0,286 **
ШОЕ, мм/год.	0,469 ***	0,046

Примітки. Рівень значимості коефіцієнта кореляції: 1. * – $p < 0,05$;

2. ** – $p < 0,01$; 3. *** – $p < 0,001$; в інших випадках – $p > 0,05$.

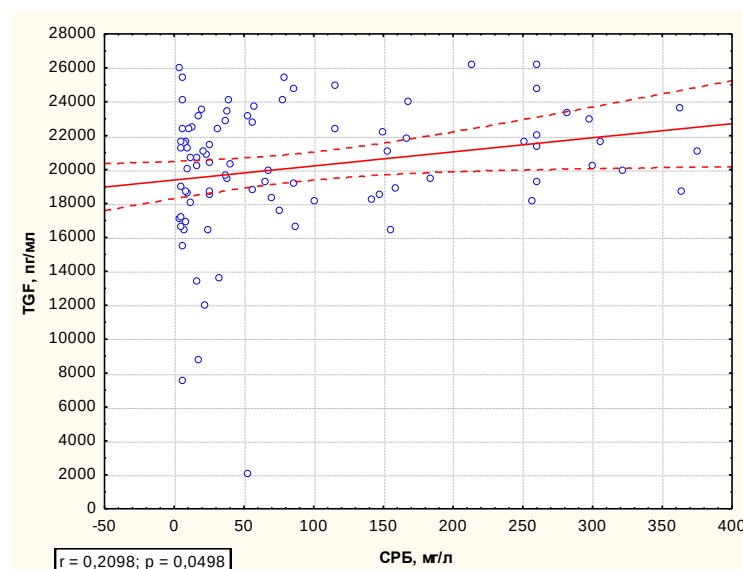


Рис. 3.9. Кореляційний взаємозв'язок між рівнями СРБ і TGF β у сироватці крові хворих на НПТП у гостру фазу запалення.

Нами не було виявлено достовірних розбіжностей між вмістом рівню фактору TGF β у сироватці крові хворих на НПТП у гостру фазу запалення залежно від статі (за ANOVA – $F=1,08$; $p > 0,05$) або віку пацієнтів ($F=0,03$; $p > 0,05$).

Таким чином, за результатами дослідження встановлено, що в період розпаду захворювання для більшості хворих на НПТП характерним є лейкоцитоз (55,7 %), прискорена ШОЕ (73,9 %), паличкоядерний нейтрофіліоз (69,3 %) в загальному аналізі крові, високий рівень СРБ (38,3 [11,3; 150,9] мг/л) і фактору TGF β ($20149,1 \pm 424,0$ пг/мл) у плазмі крові, що прямо корелює з тяжкістю перебігу НП.

Матеріали розділу викладені у наступних фахових виданнях:

1. Перцева Т. О. Гендерные и возрастные особенности течения тяжелой негоспитальной пневмонии у больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией [Текст] / Т. О. Перцева, І. В. Авраменко // Український пульмонологічний журнал. 2015. № 1. С. 35–39. (*Пошукач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку*). Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі *Index Copernicus TM*
2. Авраменко І. В. Особливості клінічного перебігу тяжкої негоспітальної пневмонії [Текст] / І. В. Авраменко // Медичні перспективи. 2015. Т. XX. № 2. С. 47–53. Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах *Index Copernicus, Google Scholar*.
3. Авраменко І. В. Діагностична цінність маркеру TGF β у пацієнтів, що перенесли тяжку негоспітальну пневмонію [Текст] / І. В. Авраменко // Актуальні питання внутрішньої медицини : Тези наукових доповідей науково-практичної конференції. – м. Дніпропетровськ, 17–18 травня 2017 р. – Дніпропетровськ, 2017. – С. 76-77.
4. Avramenko I. Особенности распространенности и течения негоспитальной пневмонии [Текст] / I. Avramenko // ScienceRise. Medical

Science. 2017. №5 (13). P. 47–51. Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Index Copernicus TM, РИНЦ

5. Перцева Т. О. Особливості лабораторних показників перебігу тяжкої негоспітальної пневмонії у пацієнтів [Текст]/ Т. О. Перцева, І. В. Авраменко// Медичні перспективи. 2017. Т. XXII. № 2. С. 24–31. (Пошукач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку). Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Index Copernicus, Google Scholar

.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ПНЕВМОНІЄЮ ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ

4.1 Оцінка змін функції зовнішнього дихання у пацієнтів з НПТП

Відповідно до літературних даних, виражена дихальна недостатність (ДН) при НПТП в середньому розвивається в 58-87 % випадків [2].

ДН є одним з основних критеріїв і незалежним провісником тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії [78, 96, 105,110]. Широке загальне визнання отримала наукова точка зору, згідно з якою ДН пов'язана з вентиляційною недостатністю, порушенням вентиляційно-перфузійних співвідношень та дифузійними порушеннями. Практично під терміном ДН мається на увазі насамперед недостатність функції зовнішнього дихання (ФЗД). Так як визнанням в даний час критерієм недостатності ФЗД є не тільки факт виконання (або невиконання) системою свого завдання, але і «ціна» цього виконання (напруження компенсаторно-приспосувальних механізмів, що призводять до зменшення резервних можливостей як самої системи, так і організму в цілому) [45].

Для оцінки рівня виявлення порушень ФЗД усім пацієнтам проводилось спірографічне дослідження під час перебування в стаціонарі та в подальшому в процесі динамічного спостереження. Аналіз отриманих даних спірографічного обстеження проводився згідно вимогам міжнародних стандартів та рекомендацій вітчизняних вчених [79, 128]. Основними параметрами для оцінки були: вимір рівня форсованої життєвої ємності легень (ФЖЕЛ), об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) у відсотках від необхідної величини (% необ.) з розрахунком співвідношення ОФВ1 / ФЖЕЛ за абсолютними значеннями показників (ОФВ1 / ФЖЕЛ).

За результатами проведеної нами спірометрії на етапі госпіталізації, порушення функції зовнішнього дихання на початку хвороби були виявлені у 75 % всіх спостережень (n = 66). Порушення ФЗД достовірно частіше

виявлялись у пацієнтів чоловічої статі – 88,1 % ($n = 37$) проти 63,0 % ($n = 29$) у жінок ($\chi^2 = 7,35$; $p < 0,01$).

Порушення функції зовнішнього дихання за рестриктивним типом спостерігались в 42,0 % випадках всіх спостережень ($n = 37$), з них у представниць жіночої статі в 39,1 % ($n = 18$) та у представників чоловічої статі в 45,2 % ($n = 19$) випадків ($\chi^2 = 0,34$; $p > 0,05$). Порушення функції зовнішнього дихання за обструктивним типом було зареєстровано в 33,0 % ($n = 29$) усіх спостережень, серед яких такі зміни в 23,9 % ($n = 11$) реєструвались у жінок та в 42,9 % ($n = 18$) випадків у чоловіків відповідно ($\chi^2 = 3,57$; $p = 0,059$) (рис. 4.1). При порівнянні даних показників в залежності від типу порушень ФЗД (рестриктивні або обструктивні) і гендерних особливостей встановлено, що у жінок дещо переважають порушення ФЗД за рестриктивним типом – 39,1 % проти 23,9 % ($\chi^2 = 2,47$; $p > 0,05$), тоді як у чоловіків ці типи порушень ФЗД зустрічаються майже з однаковою частотою – 45,2 % проти 42,9 % ($\chi^2 = 0,05$; $p > 0,05$).

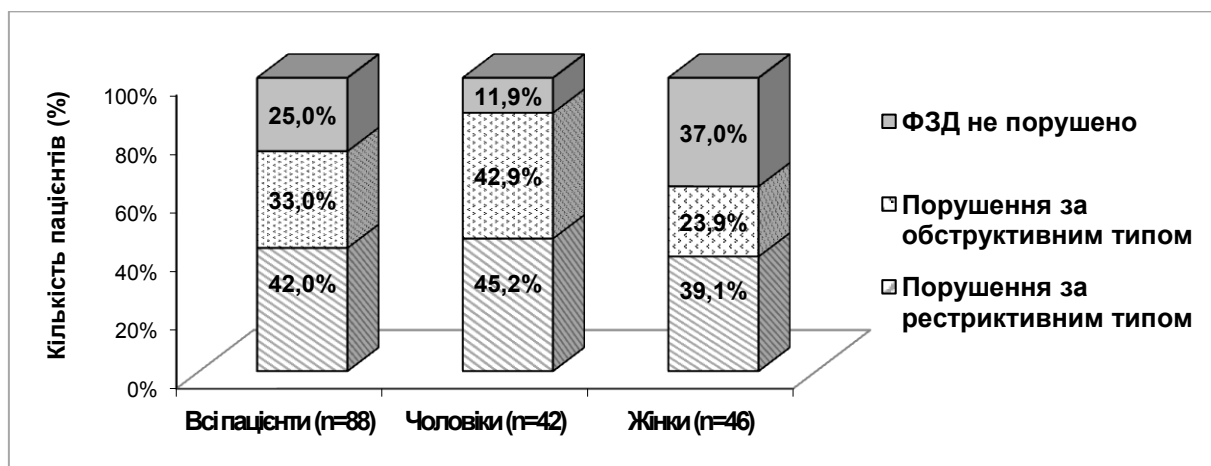


Рис. 4.1. Структура порушень ФЗД у хворих з НПТЛ.

Треба відмітити також факт існування прямого кореляційного зв'язку між рівнем виявлення порушень ФЗД за обструктивним типом і наявністю у пацієнта скарг на велику кількість слизово-гнійного мокротиння ($r_s = 0,227$; $p < 0,05$).

Також, цікавим є отримані дані про те, що тяжкість і прояви порушень ФЗД (рестриктивний – обструктивний тип) мають достовірний кореляційний зв'язок з вираженістю індексу маси тіла ($r_s = -0,262$; $p < 0,05$). Тобто у пацієнтів з підвищеною вагою частіше зустрічався рестриктивний тип порушень ФЗД – 50,9 % ($n = 27$ з 53) випадків усіх рестриктивних порушень ФЗД у пацієнтів з $IMT > 25$ кг/м² проти 28,6 % ($n = 10$ з 35) – у пацієнтів з $IMT \leq 25$ кг/м² ($\chi^2=4,33$; $p < 0,05$).

Водночас, при порівняльному аналізі основних характеристик ФЗД в досліджуваних групах спостереження були виявлені особливості.

За отриманими нами даними, у переважної кількості пацієнтів 1-ї групи спостереження були виявлені порушення функції зовнішнього дихання – 90,9 % ($n = 30$). З них порушення функції зовнішнього дихання за рестриктивним типом відмічались в 51,5 % всіх випадків ($n = 17$), в тому числі у 7 з 12 жінок (58,3 %) і 10 з 21 чоловіків (47,6 %) ($\chi^2=0,35$; $p > 0,05$).

Порушення функції зовнішнього дихання за обструктивним типом виявлені у 39,4 % пацієнтів ($n = 13$), серед яких було 3 жінки та 10 чоловіків ($\chi^2 = 1,64$; $p > 0,05$). ФЗД не була порушена тільки в 9,1 % ($n = 3$) випадків, в тому числі у 2 пацієнок жіночої статі та 1 чоловічої (рис. 4.2). При порівнянні частоти зустрічаємості різних типів порушення функції зовнішнього дихання у чоловіків і жінок 1-ї групи статистично значимих розбіжностей не встановлено ($p > 0,05$ при всіх порівняннях).

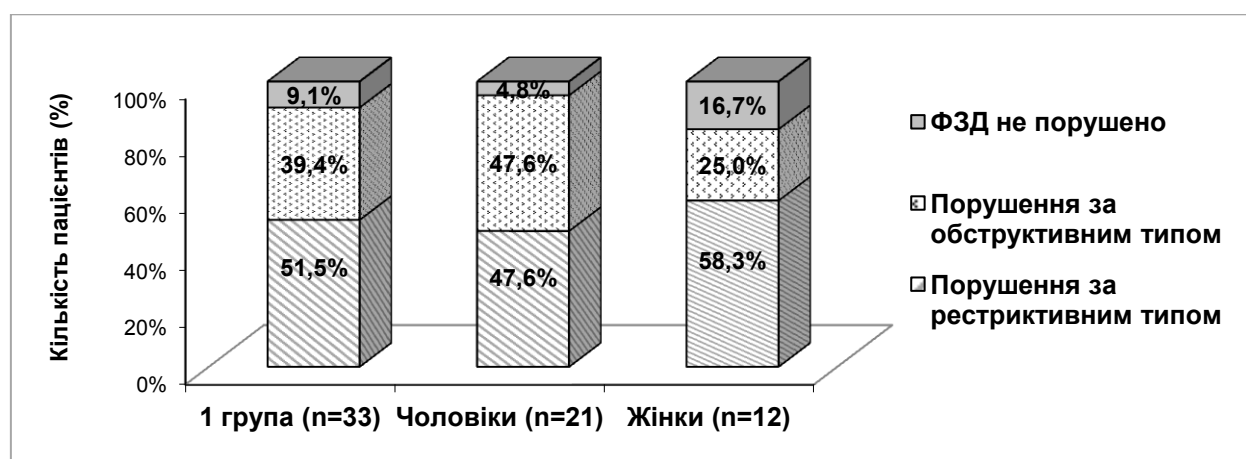


Рис. 4.2. Структура порушень ФЗД у пацієнтів 1-ї групи.

Аналізуючи отриману в ході дослідження структуру порушень функції зовнішнього дихання за ступенем тяжкості було встановлено, що у пацієнтів 1-ї групи спостереження порушення ФЗД за рестриктивним типом мали переважно помірний ступінь вираженості – 82,4 % (14 пацієнтів з 17), тоді як в інших випадках порушення ФЗД були значними або різкими (17,6 %; $n = 3$) (рис. 4.3).

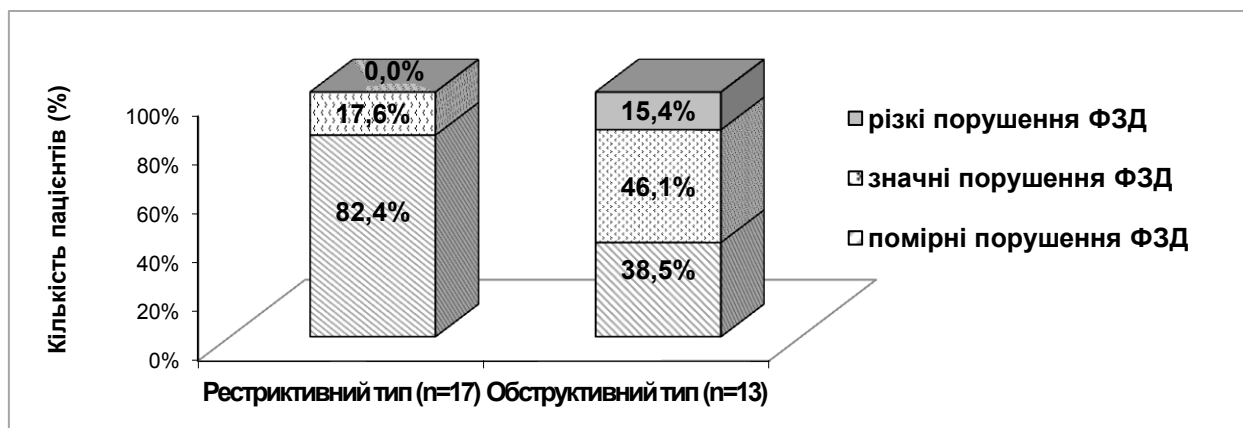


Рис. 4.3. Ступінь вираженості різних типів порушень ФЗД у пацієнтів 1-ї групи.

В структурі виявлених обструктивних порушень ФЗД, помірні зміни визначались у 38,5 % пацієнтів ($n = 5$ з 13), значна ступінь обструктивних порушень у 46,1 % ($n = 6$) і різкі обструктивні порушення – у 15,4 % ($n = 2$) пацієнтів 1-ї групи.

Таким чином, розподіли різних типів порушень ФЗД у пацієнтів 1-ї групи спостереження за ступенем тяжкості мали достовірні відмінності ($\chi^2 = 6,85$; $p < 0,05$).

При аналізі даних спірометрії у пацієнтів 2-ї групи спостереження, порушення ФЗД виявлені в 65,5 % випадків ($n = 36$). При цьому порушення ФЗД за рестриктивним типом відмічались в 36,4 % випадків ($n = 20$), в тому числі у 11 з 34 (32,4 %) жінок і у 9 з 21 (42,9 %) чоловіків; порушення ФЗД за обструктивним типом – в 29,1 % ($n = 16$), в тому числі у 23,5 % ($n = 8$) жінок і 38,1 % ($n = 8$) чоловіків (рис. 4.4). Спірометрія без виявлення наявності будь-яких порушень функції зовнішнього дихання була зареєстрована в 34,5 % ($n = 19$) досліджень в 2-ій групі, переважно у пацієнтів жіночої статі ($n = 15$).

Слід відмітити, що порушення функції зовнішнього дихання загалом частіше спостерігались у пацієнтів чоловічої статі – 81,0 % (17 з 21 чоловіків в групі) проти 55,9 % (19 з 34 жінок), що за критерієм $\chi^2 = 3,61$ відповідало рівню тенденції $p = 0,058$. Статистично значимих розбіжностей при порівнянні частоти зустрічаємості різних типів порушення функції зовнішнього дихання у чоловіків та жінок 2-ї групи не було встановлено ($p > 0,10$ при всіх порівняннях).

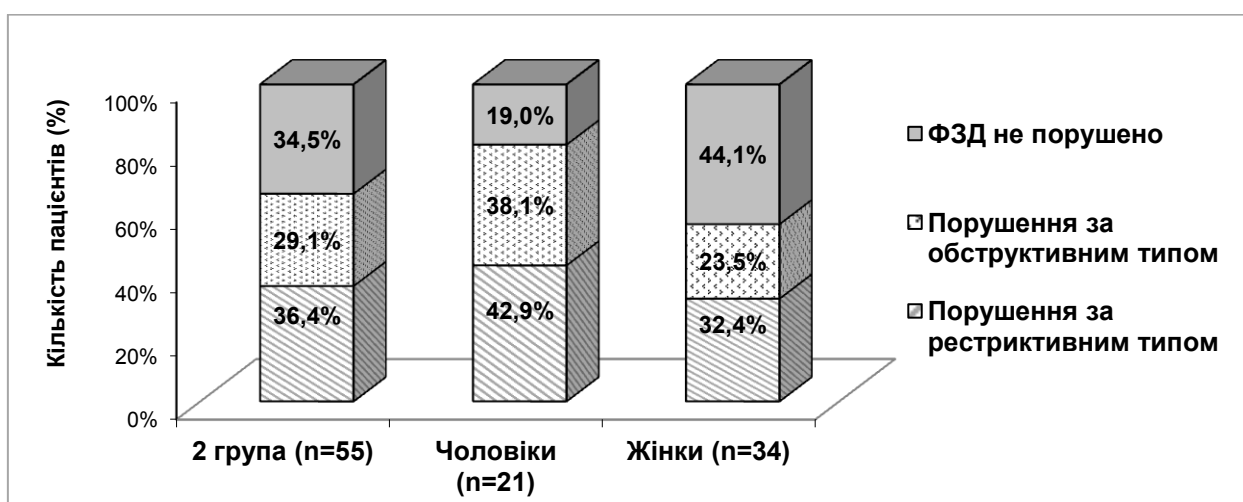


Рис. 4.4. Структура порушень ФЗД у пацієнтів 2-ї групи.

За ступенем тяжкості в структурі порушення функції зовнішнього дихання по рестриктивному типу серед пацієнтів 2-ї групи переважали порушення помірної вираженості – 65,0 % (13 пацієнтів з 20), значні порушення ФЗД склали 30,0 % ($n = 6$) і різкі порушення – 5,0 % (1 пацієнт) (рис. 4.5).

Відповідно, у встановленій структурі порушень ФЗД за обструктивним типом помірні зміни склали 68,8 % (11 пацієнтів з 16), значна вираженість порушень – 18,7 % ($n = 3$), різкі порушення – 12,5 % ($n = 2$).

Слід наголосити, що самооцінка хворими на НПТП тяжкості свого стану мала прямий кореляційний зв'язок саме з тяжкістю вираженості порушень функції зовнішнього дихання в обох групах ($r_s = 0,329$, $p < 0,01$). При чому пацієнти з порушеннями ФЗД за обструктивним типом оцінювали

свій стан як більш тяжкий, ніж пацієнти з рестриктивними порушеннями функції зовнішнього дихання.

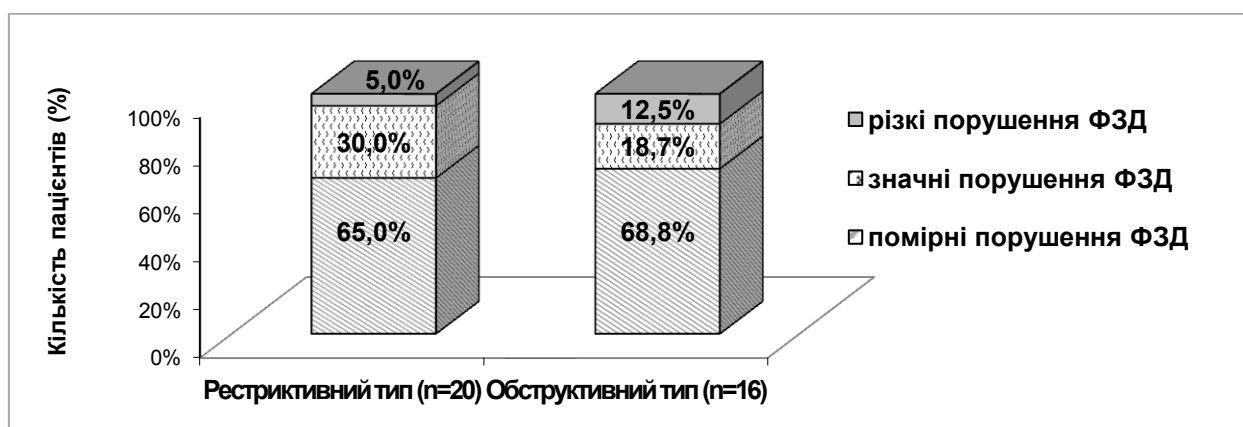


Рис. 4.5. Ступінь вираженості різних типів порушень ФЗД у пацієнтів 2-ї групи.

В цілому, за результатами спірометрії порушення функції зовнішнього дихання достовірно частіше реєструвались у хворих на НПТП 1-ї групи – 90,9 % проти 65,5 % ($\chi^2 = 7,13$; $p < 0,01$). При цьому частота зустрічаємості різних типів порушень ФЗД в групах спостереження була статистично порівняною – $p > 0,05$ при усіх порівняннях.

Кореляційний аналіз результатів клініко-інструментального дослідження з урахуванням отриманих результатів спірометричного дослідження незалежно від груп дослідження показав, що вираженість змін ФЗД у всіх досліджуваних пацієнтів з НПТП мав прямий кореляційний зв'язок з їх віком ($r_s = 0,416$; $p < 0,001$). Порушення за обструктивним типом при проведенні спірометрії реєструються у 34,5 % осіб середньої вікової групи (у 19 з 55 пацієнтів), у 50,0 % хворих на НПТП старше 60 років (у 10 з 20 осіб) та практично не зустрічаються у молодих пацієнтів ($p < 0,05$ порівняно з іншими віковими групами).

У пацієнтів 1-ї групи спостереження порушення показників при оцінці даних спірографії також корелювало з віком пацієнтів ($r_s = 0,426$; $p < 0,05$), а вираженість змін ФЗД – з тривалістю госпіталізації ($r_s = 0,449$; $p < 0,05$).

В другій групі було підтверджено наявність достовірних прямих кореляцій між віком и тяжкістю порушень функції зовнішнього дихання по даним спірометрії ($r_s = 0,341$; $p < 0,05$), віком і основними видами порушень ФЗД ($r_s = 0,436$; $p < 0,01$), а також виявлено достовірний взаємозв'язок між ступенем дихальної недостатності і обструктивним типом порушень ФЗД при спірометрії ($r_s = 0,329$; $p < 0,05$) – тобто найбільш виражена клінічно легенева недостатність відмічалась при порушеннях ФЗД за обструктивним типом. Окрім цього, виявлено кореляційний зв'язок між частотою дихання (ЧДР) і вираженістю порушень функції зовнішнього дихання при спірометрії ($r_s = 0,328$; $p < 0,05$). Частота дихальних рухів при порушенні ФЗД за обструктивним типом була достовірно більша, ніж при порушеннях ФЗД по рестриктивному типу – $24,40 \pm 0,82$ проти $22,60 \pm 0,39$ ($p < 0,05$).

Таким чином, в ході проведення дослідження було встановлено що, зміни ФЗД мають певні особливості:

- Показано достовірну різницю між наявністю змін ФЗД у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп – у пацієнтів 2-ї групи в 1,4 рази рідше виникали порушення ФЗД (90,9 % проти 65,5 %; $p < 0,01$).
- Порушення ФЗД достовірно частіше виявлялись у пацієнтів чоловічої статі – 88,1 % ($n = 37$) проти 63,0 % ($n = 29$) у пацієток жіночої статі ($p < 0,01$). При цьому у жінок дещо переважали порушення ФЗД за рестриктивним типом, тоді як у чоловіків однаково часто зустрічаються як рестриктивний, так й обструктивний типи порушень ФЗД.
- В структурі тяжкості порушень ФЗД за рестриктивним типом у пацієнтів обох груп переважали зміни помірною ступеню вираженості (82,4 % і 65,0 % в 1-ї і 2-ї групах, відповідно), в той самий час як у пацієнтів 1-ї групи при обструктивному типі порушень зміни ФЗД здебільшого були значними і різкими (61,5 % і 31,2 %, відповідно по групах).

- Незалежно від груп дослідження вираженість змін ФЗД у всіх пацієнтів з НПТП напряду залежала від їх віку ($r_s = 0,416$; $p < 0,001$), тобто у пацієнтів молодого віку рідше реєструвались порушення ФЗД.

- Самооцінка хворими тяжкості свого стану має прямий кореляційний зв'язок з тяжкістю вираженості порушень функції зовнішнього дихання в обох групах ($r_s = 0,329$, $p < 0,05$). При чому пацієнти з порушеннями ФЗД за обструктивним типом оцінювали свій стан як більш важкий, ніж пацієнти з рестриктивними порушеннями.

Отримані результати наголошують на необхідності вивчення характеру порушень ФЗД у хворих з НПТП на діагностичному етапі та їх врахування при підборі медикаментозної терапії та респіраторної підтримки при ДН.

4.2 Оцінка змін функції зовнішнього дихання у пацієнтів після НПТП в динаміці протягом року

Відповідно до дизайну роботи спірометричне обстеження хворих проводилось в динаміці протягом року від моменту захворювання на НПТП. Контрольні візити пацієнтів проводились через 1, 3, 6, 12 місяців від моменту виписки з лікарні (візити 4, 5, 6, 7).

Через 1 місяць після перенесеної НПТП порушення ФЗД виявлені в 59,1 % випадків ($n = 52$ з 88), із них у жінок в 41,3 % ($n = 19$ з 46) та у 78,6 % чоловіків ($n = 33$ з 42), тобто вже через 1 місяць відзначалась тенденція до відновлення ФЗД в усіх групах (рис. 4.6). Проте нормалізація показників ФЗД у жінок відбувалась швидше ($p < 0,05$ порівняно з вихідним рівнем), ніж у чоловіків ($p > 0,05$), і різниця між частотою порушень ФЗД у пацієток жіночої статі і чоловіків залишалась достовірною ($\chi^2 = 12,61$; $p < 0,001$).

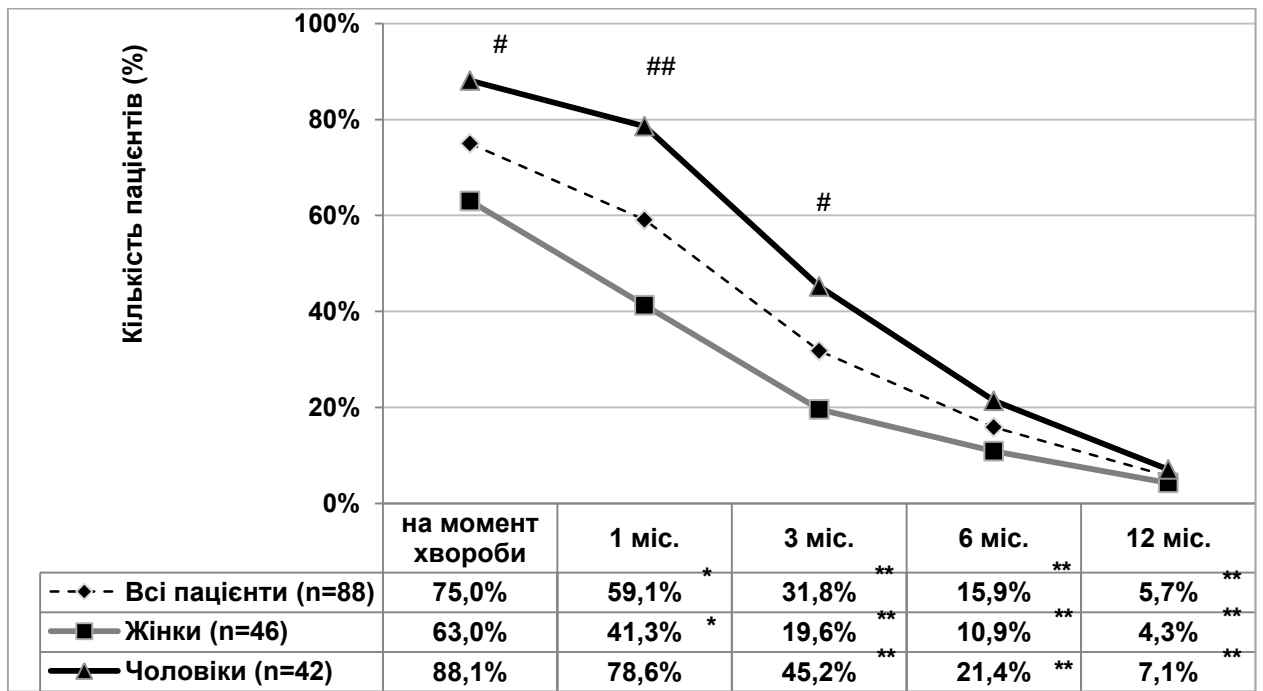


Рис. 4.6. Динаміка частоти виявлення порушень ФЗД у хворих, що перенесли НППП, залежно від статі. Примітки: 1. – * – $p < 0,05$; 2. – ** – $p < 0,001$ порівняно з вихідним рівнем показників у групі на момент госпіталізації; 3. – # – $p < 0,01$; 4. – ## – $p < 0,001$ порівняно з відповідним показником у жінок.

Збереження порушень ФЗД за рестриктивним типом через 1 місяць спостереження спостерігалось в 30,7 % випадків всіх спостережень ($n = 27$), у представниць жіночої статі в 26,1 % ($n = 12$) та у представників чоловічої статі в 35,7 % ($n = 15$) випадків ($\chi^2 = 0,92$; $p > 0,05$ між групами) (рис. 4.7). Порушення ФЗД за обструктивним типом через 1 місяць після одужання було зареєстровано в 28,4 % ($n = 25$) усіх спостережень, з них зазначені зміни в 15,2 % ($n = 7$) реєструвались у жінок та в 42,9 % ($n = 18$) чоловіків, відповідно ($\chi^2 = 8,25$; $p < 0,01$) (рис. 4.8). При цьому виявлені зміни у частоті порушень ФЗД на цей момент спостереження в усіх випадках не досягли прийнятого рівня статистичної значимості відмінностей ($p > 0,05$ при усіх порівняннях з вихідним рівнем показників).

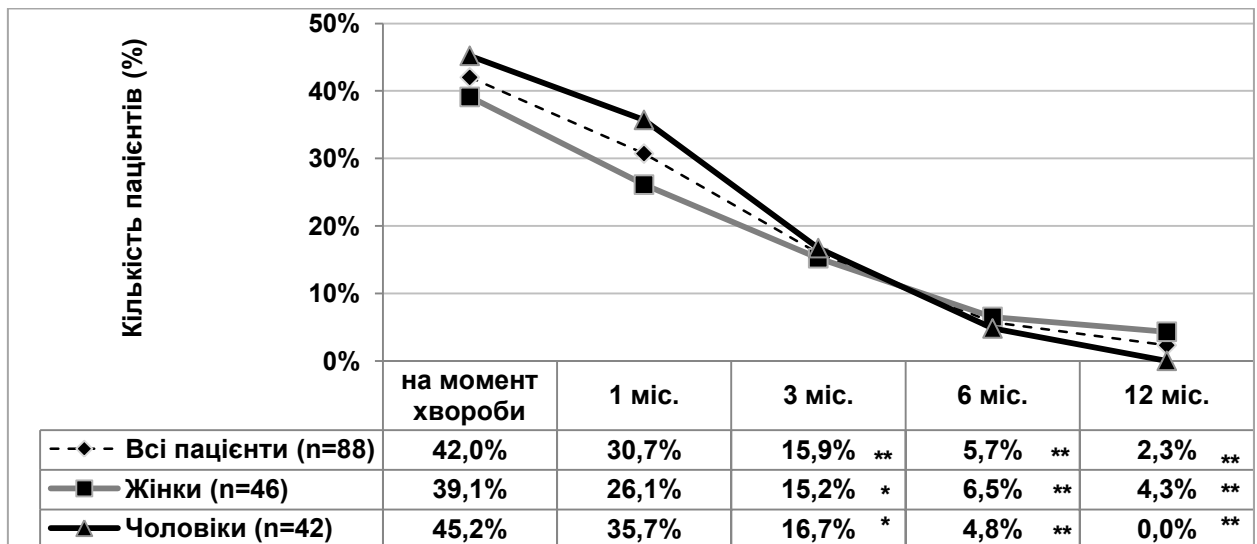


Рис. 4.7. Динаміка частоти виявлення порушень ФЗД за рестриктивним типом у хворих, що перенесли НПТП, залежно від статі. Примітки: 1. – * – $p < 0,01$; 2. – ** – $p < 0,001$ порівняно з вихідним рівнем показників у групі на момент госпіталізації.

Через 3 місяці загальний відсоток збереження патологічних змін ФЗД становив 31,8 % ($n = 28$), з них у 19,6 % жінок ($n = 9$ з 46) та 45,2 % чоловіків ($n = 19$ з 42). В усіх випадках $p < 0,001$ порівняно з вихідним рівнем (рис. 4.6). Порушення ФЗД за обструктивним типом склали 15,9 % ($n = 14$), в тому числі у чоловіків показники становили 28,6 % ($n = 12$ з 42) та 4,3 % у жінок ($n = 2$ з 46). При цьому динаміка відновлення ФЗД була достовірною як у всій групі пацієнтів, так й у групі жінок ($p < 0,01$ порівняно з вихідним рівнем) (рис. 4.8).

Позитивна динаміка показників частоти виявлення порушень ФЗД за рестриктивним типом була достовірною в усіх групах ($p < 0,01$ порівняно з вихідним рівнем), проте збереження патологічних змін ФЗД відзначалось в 15,9 % випадках всіх спостережень ($n = 14$), у представниць жіночої статі – в 15,2 % ($n = 7$), у представників чоловічої статі - в 16,7 % ($n = 7$) випадків (рис. 4.7).

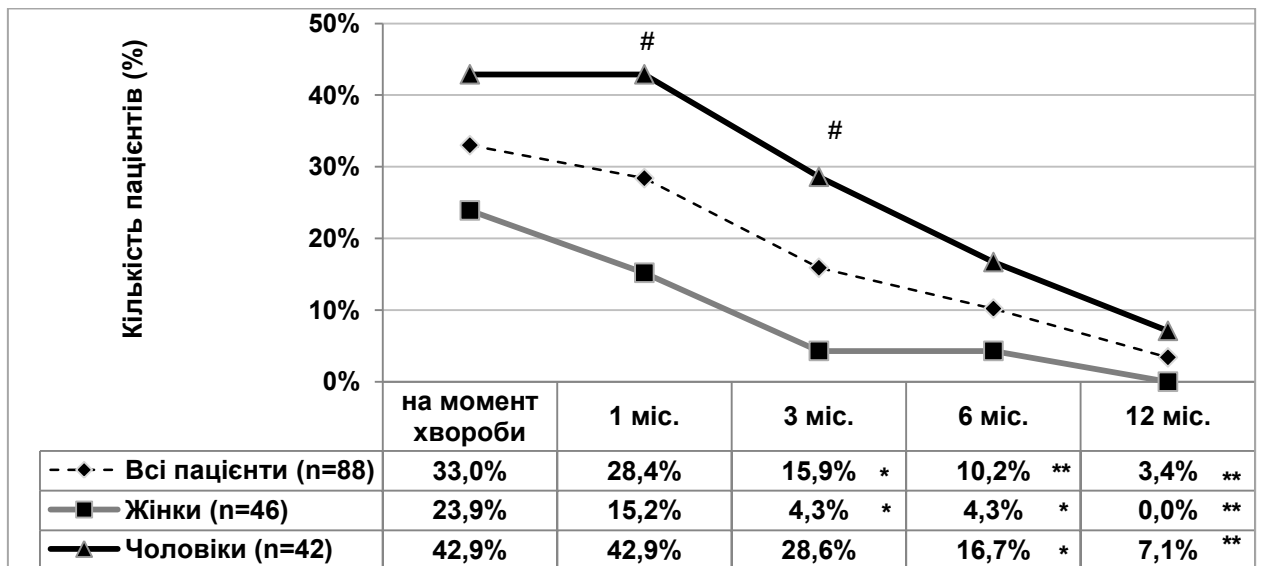


Рис. 4.8. Динаміка частоти виявлення порушень ФЗД за обструктивним типом у хворих, що перенесли НПТП, залежно від статі. Примітки: 1. – * - $p < 0,01$; 2. – ** - $p < 0,001$ порівняно з вихідним рівнем показників у групі на момент госпіталізації; 3. – # - $p < 0,01$ порівняно з відповідним показником у жінок.

Через 6 місяців динамічного спостереження відсоток виявлення порушень ФЗД достовірно зменшився в усіх групах ($p < 0,001$) і становив 15,9 % ($n = 14$), з них 10,9 % у жінок ($n = 5$) та 21,4 % у чоловіків ($n = 9$) (рис. 4.6). При цьому відмінності між показниками у пацієнтів різної статі на цьому етапі стали статистично незначимими ($p > 0,05$). При аналізі динаміки показників спірометрії у пацієнтів з різними типами порушень ФЗД також відмічені позитивні зміни. Зокрема, виявлено що, частота порушень ФЗД за обструктивним типом зменшилась у загальній групі пацієнтів до 10,2 % ($n = 9$), в тому числі у чоловіків – до 16,7 % ($n = 7$) та до 4,3 % у жінок ($n = 2$) (рис. 4.8). Розбіжності між показниками у чоловіків і жінок мали характер тенденції ($\chi^2 = 3,63$; $p = 0,057$). Збереження порушень ФЗД за рестриктивним типом збереглися лише в 5,7 % випадках всіх спостережень ($n = 5$), у представниць жіночої статі в 6,5 % ($n = 3$) та у представників чоловічої статі – в 4,8 % ($n = 2$) випадків (рис. 4.7).

При динамічному спостереженні через 12 місяців загальній відсоток збереження патологічних змін ФЗД становив 5,7 % ($n = 5$), з них 4,3 % у жінок ($n = 2$) та 7,1 % у чоловіків ($n = 3$). Порушення ФЗД за обструктивним типом склали 3,4 % ($n = 3$), причому всі випадки зареєстровані у чоловіків – 7,1 % ($n = 3$ з 42). Збереження порушень ФЗД за рестриктивним типом спостерігалось у 2 (4,3) % представниць жіночої статі (рис. 4.6 - 4.8).



Рис. 4.9. Кореляційний взаємозв'язок між наявністю збереження порушень ФЗД та іншими клінічними факторами через 1 місяць після лікування: r_s – коефіцієнт кореляції Спірмена;

Примітки: 1. – * – $p < 0,05$; 2. – ** – $p < 0,01$; 3. – *** – $p < 0,001$.

Кореляційний аналіз результатів клініко-інструментального дослідження з врахуванням результатів спірометричного дослідження незалежно від групи спостереження показав, що збереження змін ФЗД через 1 місяць після лікування у всіх обстежених пацієнтів з НПТП напряму залежить від їх віку ($r_s = 0,383$; $p < 0,001$) (рис. 4.9).

Крім того, затримка відновлення ФЗД достовірно мала прямий кореляційний зв'язок з тривалістю госпіталізації ($r_s = 0,246$, $p < 0,05$). Окремо слід виділити, що збереження ознак порушення ФЗД за обструктивним типом має достовірний зв'язок з тривалістю основного захворювання до моменту

госпіталізації – тобто у пацієнтів, що довше від початку захворювання не звертались до лікарні за кваліфікованою допомогою ($r_s = 0,413$; $p < 0,05$).

Через 3 місяця від моменту клінічного одужання зберігалась наявність достойрного кореляційного зв'язку між відновленням функції зовнішнього дихання та віком ($r_s = 0,283$; $p < 0,01$), а також чоловічою статтю ($r_s = 0,273$; $p < 0,05$). Залежність швидкості відновлення ФЗД від віку відзначалась й через 6 місяців спостереження ($r_s = 0,337$; $p < 0,01$) (рис. 4.10). Крім того, збереження порушень ФЗД до цього періоду спостереження прямо корелювало з виявленням рентгенологічних змін ($r_s = 0,265$; $p < 0,05$).

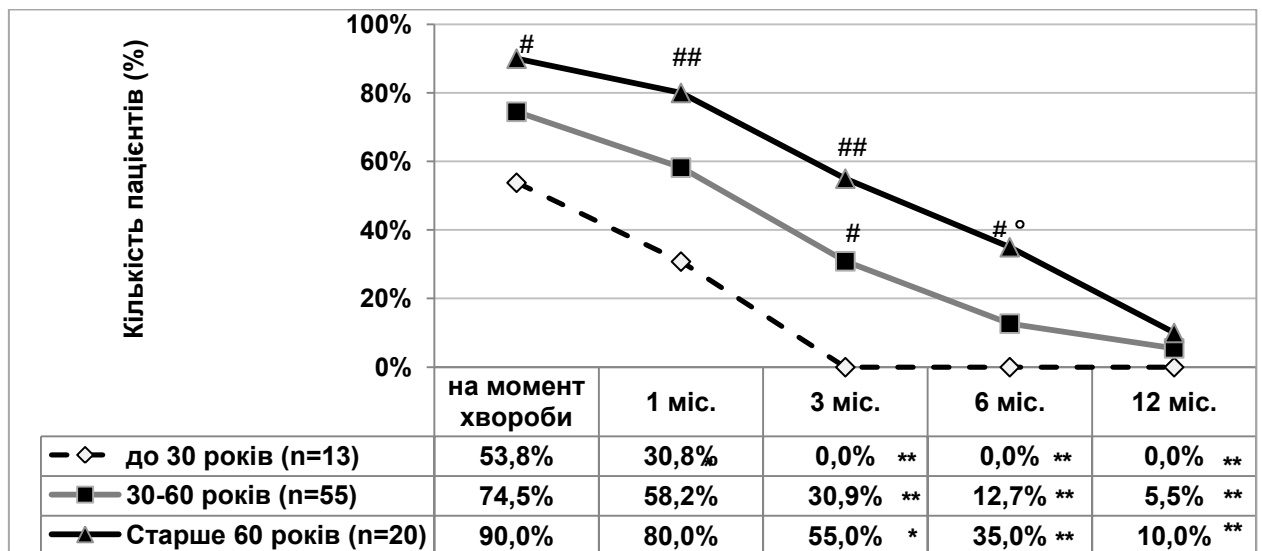


Рис. 4.10. Динаміка частоти виявлення порушень ФЗД у хворих, що перенесли НППП, залежно від віку. Примітки: 1. – * - $p < 0,05$; 2. – ** - $p < 0,001$ порівняно з вихідним рівнем показників у групі на момент госпіталізації; 3. – # - $p < 0,05$; 4. – ## - $p < 0,01$ порівняно з відповідним показником у групі пацієнтів до 30 років; 5. – ° – $p < 0,05$ порівняно з відповідним показником у групі пацієнтів віком 30-60 років.

Слід відмітити наявність відмінностей у відновленні пацієнтів різних груп спостереження. Так, у пацієнтів 2-ї групи вже через 1 місяць після захворювання відмічалось достовірне зменшення кількості хворих з патологічними змінами ФЗД (з 65,5 % до 45,5 %; $p < 0,05$), в той час як у пацієнтів 1-ї групи відновлення ФЗД було повільнішим (рис. 4.11). При

цьому різниця між частотою порушень ФЗД у досліджуваних групах, як і на етапі лікування, залишалась достовірною ($\chi^2=11,28$; $p < 0,001$).

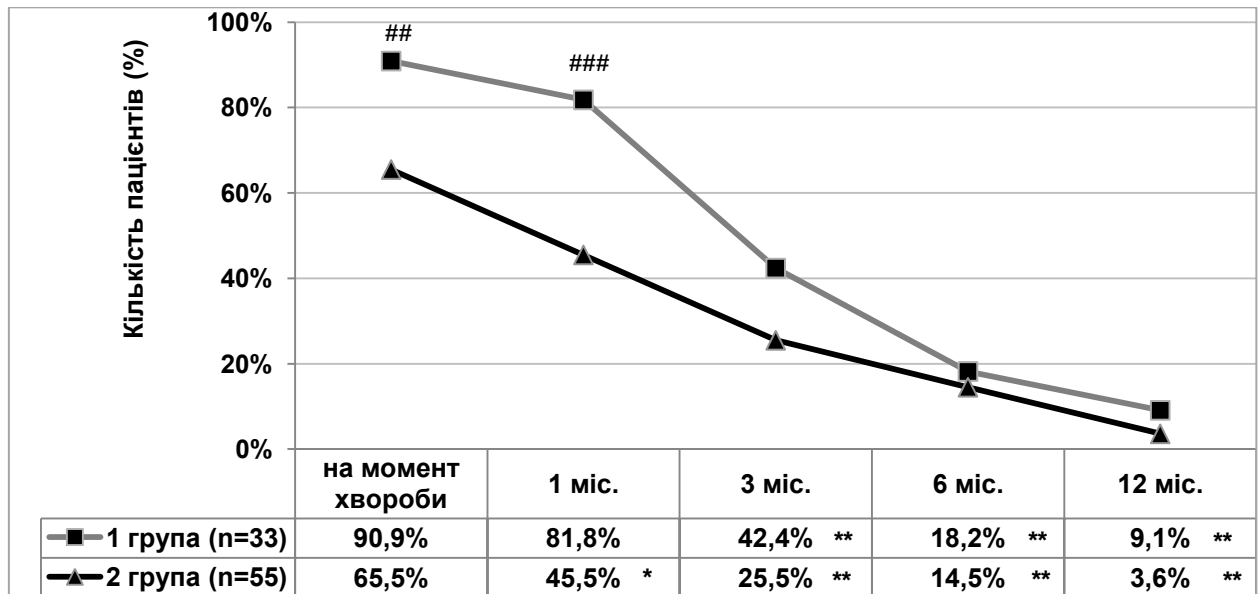


Рис. 4.11. Динаміка частоти виявлення порушень ФЗД у хворих, що перенесли НІТТП, залежно від групи дослідження. Примітки: 1. – * - $p < 0,05$; 2. – ** - $p < 0,001$ порівняно з вихідним рівнем показників у групі на момент госпіталізації; 3. – # - $p < 0,05$; 4. – ## - $p < 0,01$ порівняно з відповідним показником у 2-ій групі.

Порушення функції зовнішнього дихання за рестриктивним типом через 1 місяць відмічались у 15 (45,5 %) пацієнтів 1-ї групи і 12 (21,8 %) пацієнтів 2-ї групи ($\chi^2=5,42$; $p < 0,05$ між групами) (рис. 4.12). Відновлення ФЗД за обструктивним типом в обох групах було співставним – порушення збереглися у 36,4 % пацієнтів ($n = 12$) 1-ї групи і 23,6 % ($n = 13$) пацієнтів 2-ї групи ($\chi^2=1,64$; $p > 0,05$ між групами) (рис. 4.13).

Зазначимо, що через 3 місяці динамічного спостереження у пацієнтів 1-ї групи дослідження частота збереження патологічних змін ФЗД скоротилась вдвічі – з 90,9 % до 42,4 % ($p < 0,001$), в тому числі ознаки порушення ФЗД за рестриктивним типом збереглися лише у 6 (18,2 %) пацієнтів ($p < 0,01$ порівняно з вихідним рівнем), за обструктивним типом порушень – у 8 (24,2 %) пацієнтів ($p > 0,05$). Слід відмітити наявність достовірного прямого кореляційного зв'язку між тривалістю захворювання до звернення до лікарні

та збереженням змін ФЗД ($r_s = 0,370$; $p < 0,05$). Крім того, було виявлено прямий зв'язок між збереженням змін ФЗД і тривалістю лихоманки під час хвороби ($r_s = 0,392$; $p < 0,05$), а також тривалістю виділення мокротиння протягом більш ніж 10 діб від початку захворювання ($r_s = 0,397$; $p < 0,05$), причому при більш тривалому та інтенсивному виділенні мокротиння частіше зберігаються саме порушення ФЗД за обструктивним типом.

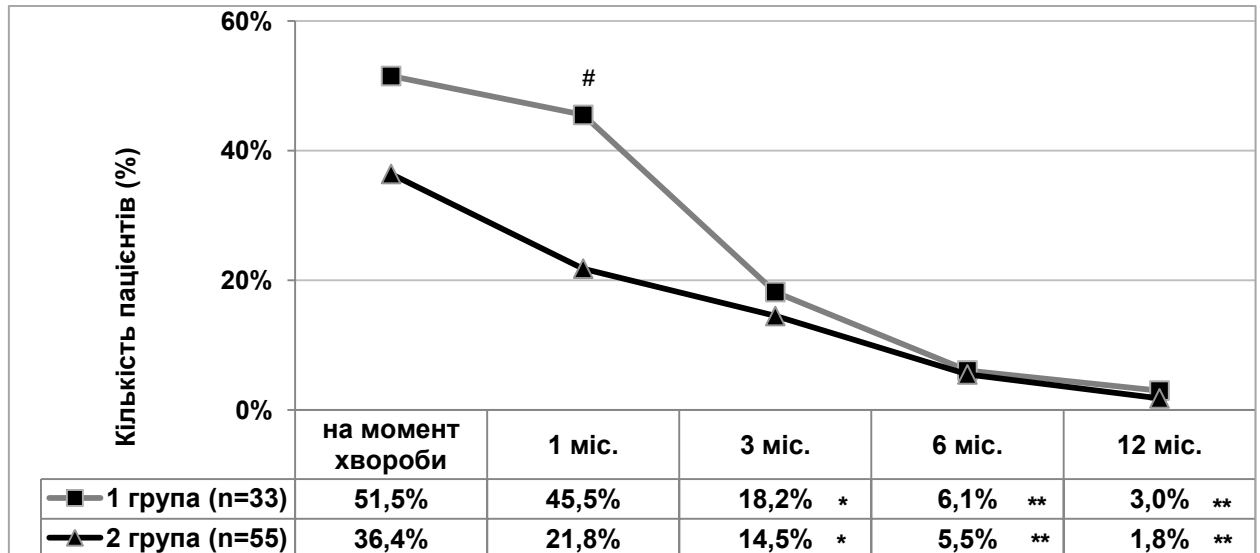


Рис. 4.12. Динаміка частоти виявлення порушень ФЗД за рестриктивним типом у хворих, що перенесли НППП, залежно від групи дослідження. Примітки: 1. – * - $p < 0,01$; 2. – ** - $p < 0,001$ порівняно з вихідним рівнем показників у групі на момент госпіталізації; 3. – # - $p < 0,05$ порівняно з відповідним показником у 2-ій групі.

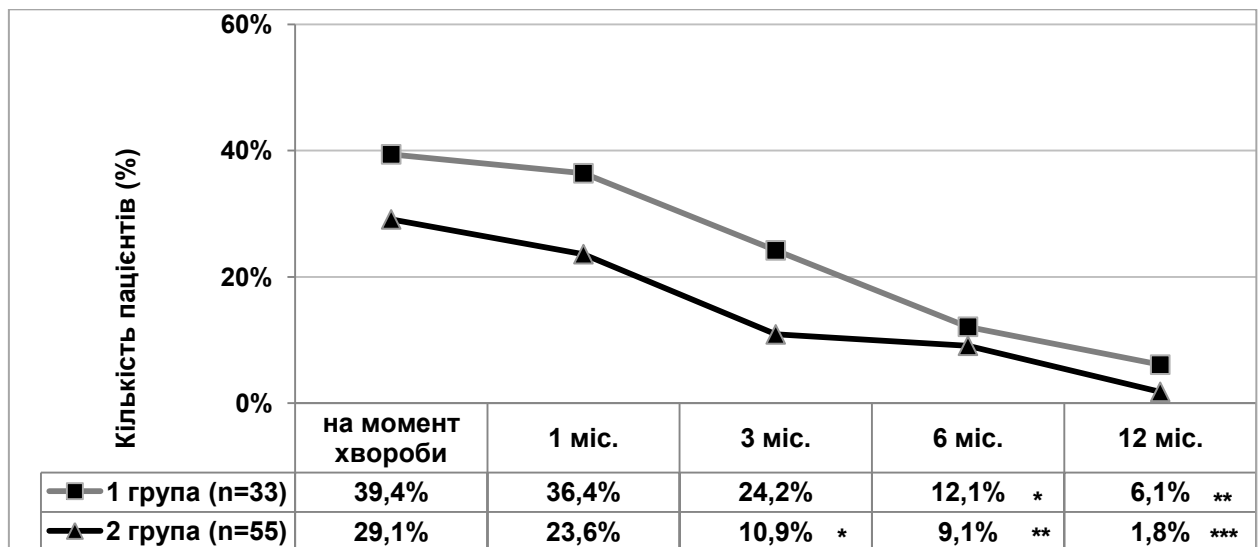


Рис. 4.13. Динаміка частоти виявлення порушень ФЗД за обструктивним

типом у хворих, що перенесли НППП, залежно від групи дослідження. Примітки: 1. – * - $p < 0,05$; 2. – ** - $p < 0,01$; 3. – *** - $p < 0,001$ порівняно з вихідним рівнем показників у групі на момент госпіталізації.

У пацієнтів 2-ї групи через 3 місяці кількість порушень ФЗД скоротилась у 2,6 рази – з 65,5 % до 25,5 % випадків ($p < 0,001$), з них зміни ФЗД за обструктивним типом збереглися у 10,9 % ($n = 6$) пацієнтів ($p < 0,05$ порівняно з вихідним рівнем), за рестриктивним типом – у 14,5 % ($n = 8$) пацієнтів ($p < 0,01$) (рис. 4.11 – 4.13). Аналіз кореляційних зв'язків показав наявність достовірних взаємовідношень між виявленням змін ФЗД та віком ($r_s = 0,335$; $p < 0,05$), чоловічою статтю ($r_s = 0,324$; $p < 0,05$), а також збереженням обструктивного типу змін ФЗД при тривалій фебрильній лихоманці під час хвороби ($r_s = 0,312$; $p < 0,05$).

Зберігається тенденція у різниці між групами по критерію нормалізації показників ФЗД ($\chi^2 = 2,74$; $p = 0,098$ між групами).

Через 6 місяців у пацієнтів 1-ї групи спостереження порушення ФЗД були виявлені у 18,2 % ($n = 6$) осіб ($p < 0,001$ порівняно з вихідним рівнем), в тому числі у 4 (12,1 %) пацієнтів з обструктивним типом порушень ($p < 0,05$) і у 2 (6,1 %) пацієнтів з рестриктивними змінами ФЗД ($p < 0,001$) (рис. 4.11 – 4.13). Швидкість відновлення ФЗД мала прямий кореляційний зв'язок з тривалістю перебування в палаті реанімації та інтенсивної терапії ($r_s = 0,385$; $p < 0,05$), а також з тривалістю наявності кашлю з мокротинням ($r_s = 0,360$; $p < 0,05$).

У пацієнтів 2-ї групи через 6 місяців зміни ФЗД виявлялись у 14,5 % випадків ($n = 8$), в тому числі за обструктивним типом – у 9,1 % ($n = 5$), за рестриктивним – у 5,5 % ($n = 3$). В усіх випадках динаміка показників нормалізації ФЗД була достовірною порівняно з вихідним рівнем (від $p < 0,01$ до $p < 0,001$). Виявлено наявність достовірних кореляційних взаємозв'язків між виявленням змін ФЗД та віком ($r_s = 0,316$; $p < 0,05$), а також з наявністю та тривалістю під час хвороби фебрильної лихоманки ($r_s = 0,278$; $p < 0,05$).

Через 12 місяців у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп спостереження патологічні зміни ФЗД збереглися в 3 (9,1 %) і 2 (3,6 %) випадках, відповідно (рис. 4.11), без достовірних відмінностей між групами ($\chi^2=1,15$; $p > 0,05$). В 2 випадках порушення ФЗД були за рестриктивним типом, в 3 – за обструктивним. Зазначимо наявність прямих кореляційних зв'язків між збереженням патологічних змін ФЗД протягом року після хвороби та кількістю паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів, частоти дихальних рухів на початку захворювання ($r_s = 0,224$, $r_s = 0,217$ та $r_s = 0,269$, відповідно; $p < 0,05$), наявністю фібротичних змін на рентгенограмі легень через рік після захворювання ($r_s = 0,288$; $p < 0,01$), віком ($r_s = 0,213$; $p < 0,05$) та температурою тіла на початкових етапах захворювання ($r_s = 0,219$; $p < 0,05$).

Таким чином, аналіз динаміки змін ФЗД у пацієнтів, що перенесли НПТП, протягом року спостереження дозволив зробити наступні висновки:

- Між групами спостереження встановлено достовірну різницю у збереженні патологічних змін ФЗД протягом 1 місяця після перенесеної хвороби ($p < 0,001$). У пацієнтів 2-ї групи нормалізація показників ФЗД відбувалась швидше.
- У жінок достовірно рідше зберігаються патологічні зміни ФЗД протягом 1 – 3 місяців після хвороби, ніж у чоловіків.
- У чоловіків частіше зустрічаються порушення ФЗД за обструктивним типом, тоді як у жінок с за рестриктивним типом.
- Порушення ФЗД за рестриктивним типом відновлюються і нормалізуються швидше і в у більшого відсотка пацієнтів, тобто потребують менше реабілітаційних заходів.
- Відзначена тенденція до переважання у пацієнтів 1-ї групи порушень ФЗД за обструктивним типом, що має стати одним з маркерів для формування реабілітаційної програми для хворих під час етапу госпіталізації та в подальшому після одужання.

- До факторів, що можуть допомогти в прогнозуванні тривалого збереження патологічних змін ФЗД протягом року можна віднести: стать пацієнта, вік, вираженість кількості паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів, тривалу фебрильну лихоманку, збереження кашлю з виділенням мокротиння протягом 10 діб і більше від моменту госпіталізації пацієнтів з негоспітальною пневмонією, та тривалість самолікування до госпіталізації.

Матеріали розділу викладені у наступних фахових виданнях:

1. Авраменко І. В. Особенности нарушения функции внешнего дыхания у больных тяжелой негоспитальной пневмонией [Текст] / І. В. Авраменко // Лікарська справа. 2014. № 3-4(1127). С. 66–72. *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Scopus*
2. Авраменко І. В. Нарушение функции внешнего дыхания у пациентов с тяжелой негоспитальной пневмонией [Текст]/ І. В. Авраменко// Наука. Инновации. Прогресс: матеріали XXIX Міжнародної науково-практичної конференції. –Ченівці, 29-30 листопада 2015р. – С.23-25.
3. Авраменко І. В. Оцінка змін функції зовнішнього дихання у пацієнтів після тяжкої негоспітальної пневмонії в динаміці протягом року [Текст] / І. В. Авраменко // Буковинський медичний вісник. 2016. Т. 20, № 2 (78). С. 9–15. *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Ulrichsweb TM Global Serials Directory*

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ РЕНТГЕНОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ПАЦІЄНТІВ З ПНЕВМОНІЄЮ ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ ТА ЇХ ПРОГНОЗУВАННЯ У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ

5.1 Оцінка рентгенологічних змін у пацієнтів з НПТП

При оцінці рентгенологічних змін важливо зазначити, що діагноз «тяжка негоспітальна пневмонія» встановлювався відповідно до чинних нормативних рекомендацій і був достовірний, тобто всі випадки (100 %) захворювання були підтверджені наявністю характерних вогнищевих інфільтративних змін на рентгенограмах у двох проекціях.

Якщо детальніше розглянути виявлену локалізацію запального процесу у легенях за даними рентгенограм хворих на НПТП, то у пацієнтів 1-ї групи двостороннє ураження легень зустрічалось у 57,6 % (n = 19) випадків, правобічне ураження – у 24,2 % (n = 8), лівобічне – у 18,2 % (n = 6) (рис. 5.1). Деструктивні ускладнення були виявлені у 9,1 % пацієнтів (n = 3).

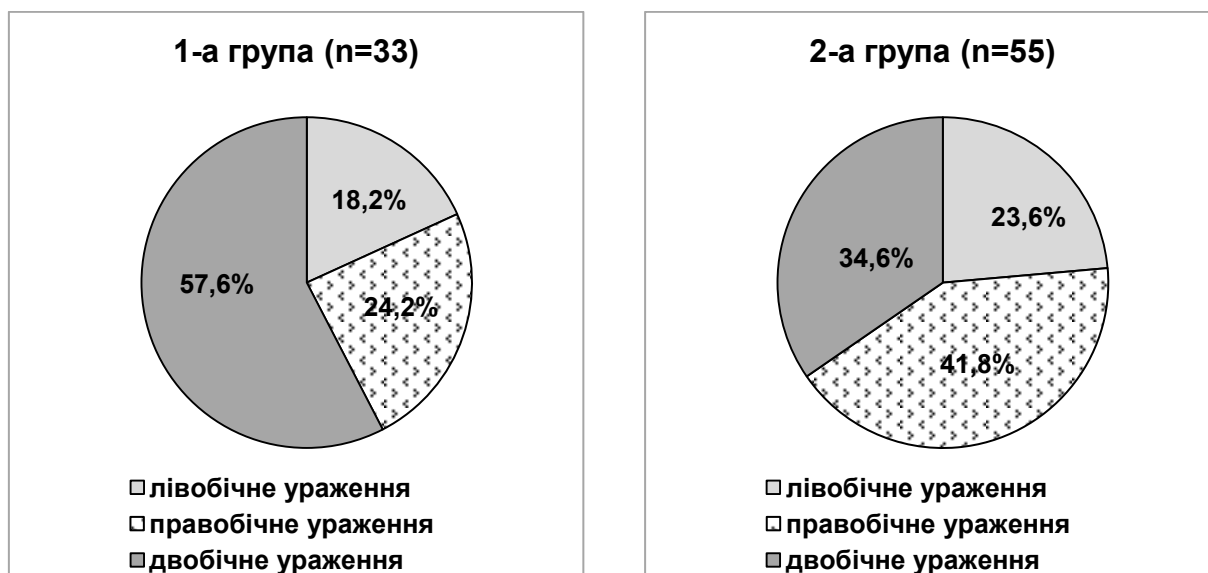


Рис. 5.1. Локалізація запального процесу у легенях за даними рентгенографічного обстеження хворих в залежності від групи дослідження.

У пацієнтів 2-ї групи двостороннє ураження легень зустрічалось в 34,6 % (n = 19) випадків, правобічне ураження – у 41,8 % (n = 23), лівобічне – у 23,6 % (n = 13). Деструктивні зміни мали місце лише в одному випадку (1,8 %).

Слід відзначити, що при аналізі даних рентгенологічного дослідження частота двобічного ураження легень у хворих 1-ї групи, в 1,7 рази перевищувала таку в пацієнтів 2-ї групи ($\chi^2 = 4,46$; $p < 0,05$ між групами), що прямо корелювало з тяжкістю стану хворих за шкалою SMRT-CO ($r_s = 0,260$; $p < 0,05$) і підвищенням рівня ферменту TGF β у сироватці крові ($r_s = 0,228$; $p < 0,05$).

5.2 Оцінка рентгенологічних змін у пацієнтів після НПТП в динаміці протягом року

Через 1 місяць після клінічного одужання в абсолютній більшості пацієнтів (92,0 %, n = 81) відзначались збереження залишкових змін в легеневій тканині при проведенні контрольного рентгенологічного дослідження (рис. 5.2), в тому числі у 89,1 % серед жінок (n = 41) та 95,2 % чоловіків (n = 40). Найшвидше процес відновлення картинки легеневої тканини хворих після перенесеної НПТП відбувався у 2-ій клінічній групі, де через 1 місяць залишкові зміни на рентген плівках були виявлені в 89,1 % (n = 49) випадків ($p < 0,05$ порівняно з вихідним рівнем) (рис. 5.3), з них у жінок – 85,3 % (n = 29), у чоловіків – 95,2 % (n = 20). Незважаючи на відсутність достовірних відмінностей між частотою виявлення рентгенологічних змін після перенесеної НПТП на цей термін спостереження у чоловіків і жінок 2-ї групи ($\chi^2 = 1,32$; $p > 0,05$), серед жіночої статі зменшення кількості пацієнтів зі змінами відповідало рівню статистичної тенденції (McNemar $\chi^2 = 3,20$; $p = 0,074$).

У пацієнтів 1-ї групи, які за тяжкістю стану потребували тривалішої госпіталізації у ВРІТ, через 1 місяць після клінічного одужання збереження рентгенологічних змін зареєстровано практично у всіх випадках – 97,0 % (n = 32), з них у жінок – 100 % (n = 12), у чоловіків – 95,2 % (n = 20).

Наявність змін на рентгенограмі через 1 місяць у пацієнтів обох груп мало прямий кореляційний зв'язок зі ступенем легеневої недостатності під час захворювання ($r_s = 0,247$; $p < 0,05$), рівнем ферменту TGF β при госпіталізації ($r_s = 0,234$; $p < 0,05$), а також наявністю патологічних змін ФЗД на момент хвороби і через 1 місяць після одужання ($r_s = 0,215$ і $r_s = 0,259$; $p < 0,05$).

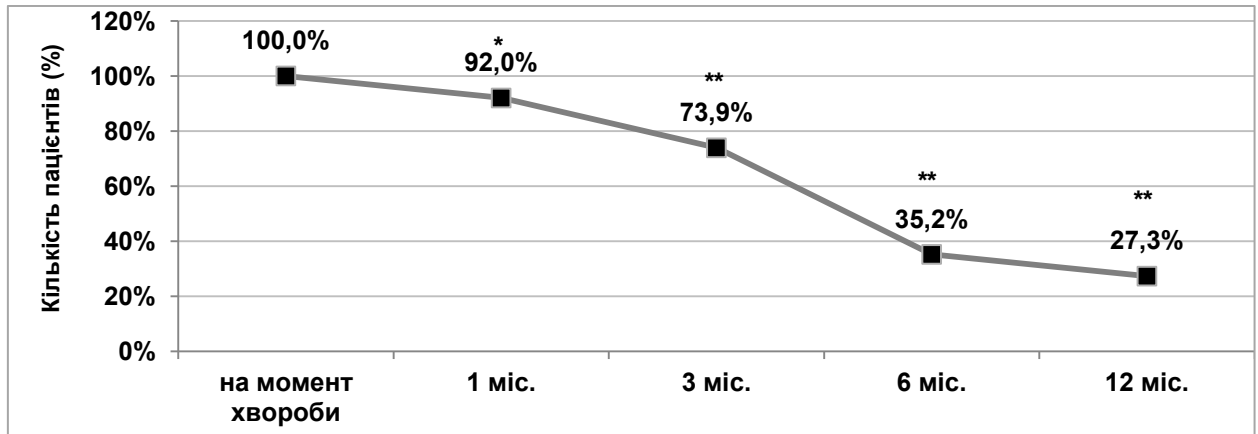


Рис. 5.2. Динаміка частоти виявлення змін у легеневій тканині за даними рентгенографії у всіх хворих, що перенесли НПТП. Примітки:

1 – * – $p < 0,05$; 2. – ** – $p < 0,001$ порівняно з вихідним рівнем на момент хвороби.

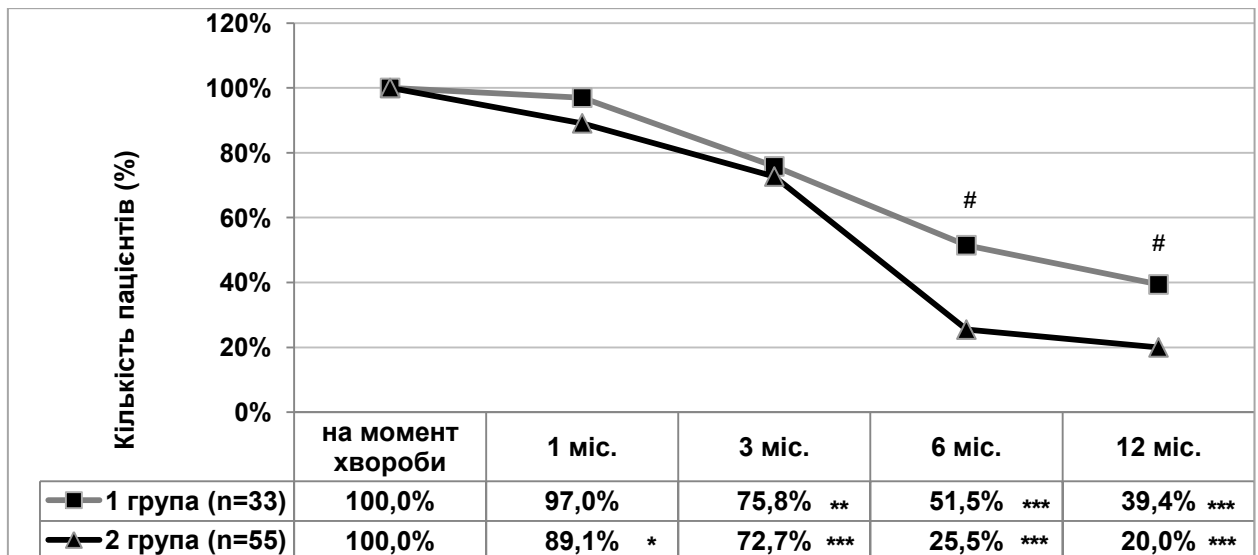


Рис. 5.3. Динаміка частоти виявлення змін у легеневій тканині за даними рентгенографії у хворих, що перенесли НПТП, залежно від групи дослідження. Примітки: 1. – * – $p < 0,05$; 2. – ** – $p < 0,01$; 3. – *** – $p < 0,001$ порівняно з вихідним рівнем показників у групі на момент госпіталізації; 4. – # – $p < 0,05$

порівняно з відповідним показником у 2-ій групі.

Під час спостереження за хворими, що перенесли НПТП, через 3 місяці після одужання відзначалась позитивна тенденція щодо нормалізації показників рентгенограми у чверті пацієнтів – 26,1 % (n = 23) (p < 0,001). Патологічні зміни виявлені у 73,9 % хворих (n = 65) (рис. 5.2), в тому числі у 63,0 % (n = 29) представниць жіночої статі та у 85,7 % (n = 36) чоловіків. При цьому процес відновлення у жінок був швидшим – кількість пацієток з рентгенологічними змінами скоротилась на 37,0 % (p < 0,001), в той час як серед чоловіків – лише на 14,3 % (p < 0,05). Розбіжності між показниками у чоловіків і жінок досягли прийнятого рівня статистичної значимості ($\chi^2=5,85$; p < 0,05) (рис. 5.4).

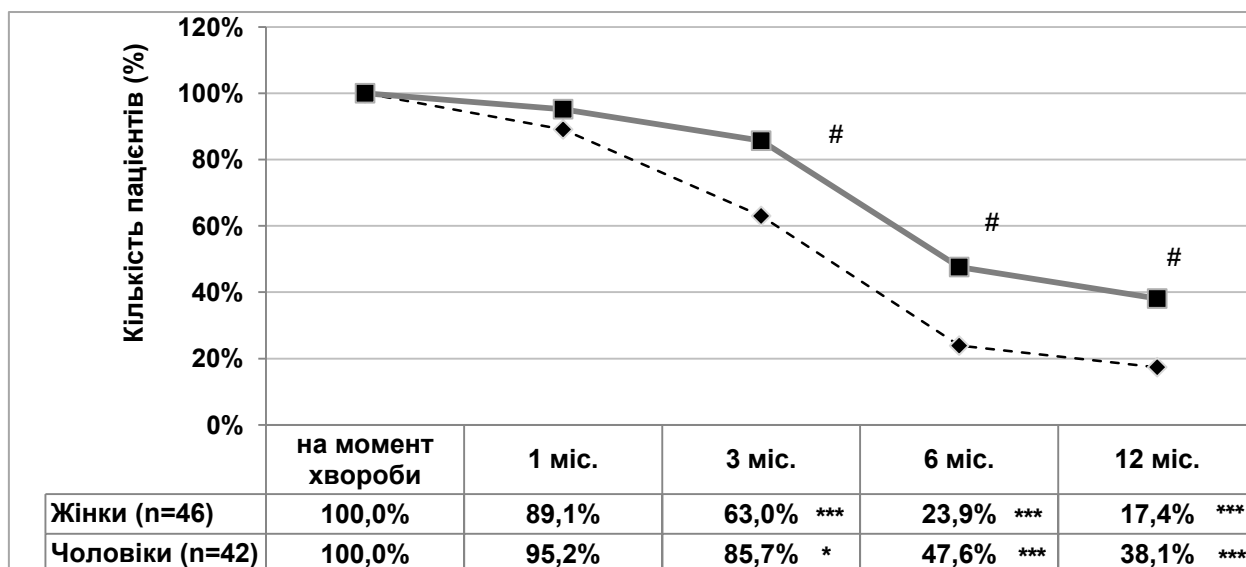


Рис. 5.4. Динаміка частоти виявлення змін у легеневій тканині за даними рентгенографії у хворих, що перенесли НПТП, залежно від статі. Примітки: 1. – * – p < 0,05; 2. – ** – p < 0,01; 3. – *** – p < 0,001 порівняно з вихідним рівнем показників у групі на момент госпіталізації; 4. – # – p < 0,05 порівняно з відповідним показником у жінок.

У пацієнтів 1-ї групи в цей період спостереження зміни в легеневій тканині зафіксовано в 75,8 % випадків (n = 25) (p < 0,01 порівняно з вихідними даними), з них у 58,3 % (n = 7) жінок та 85,7 % (n = 18) чоловіків ($\chi^2 = 3,12$; p = 0,078 між показниками у чоловіків і жінок).

Залишкові зміни на рентген плівках у пацієнтів 2-ї групи через 3 місяці після клінічного одужання залишилися у 72,7 % ($n = 40$) пацієнтів ($p < 0,001$ порівняно з даними на початку хвороби), з них у жінок – 64,7 % ($n = 22$), у чоловіків – 85,7 % ($n = 18$) ($\chi^2 = 2,89$; $p = 0,089$).

За результатами кореляційного аналізу встановлено достовірні взаємозв'язки між збереженням змін на рентгенограмі протягом 3 місяців після одужання і такими показниками як (рис. 5.5): ступінь легеневої недостатності ($r_s = 0,298$; $p < 0,01$), тривалість паління ($r_s = 0,214$; $p < 0,05$), тривалість кашлю з виділенням слизово-гнійного мокротиння понад 10 діб ($r_s = 0,315$; $p < 0,01$), збереження патологічних змін ФЗД через 1 і 3 місяці ($r_s = 0,219$ і $r_s = 0,240$; $p < 0,05$), рівень ферменту TGF β ($r_s = 0,229$; $p < 0,05$) і С-реактивного протеїну у крові хворих на момент госпіталізації ($r_s = 0,216$; $p < 0,05$).

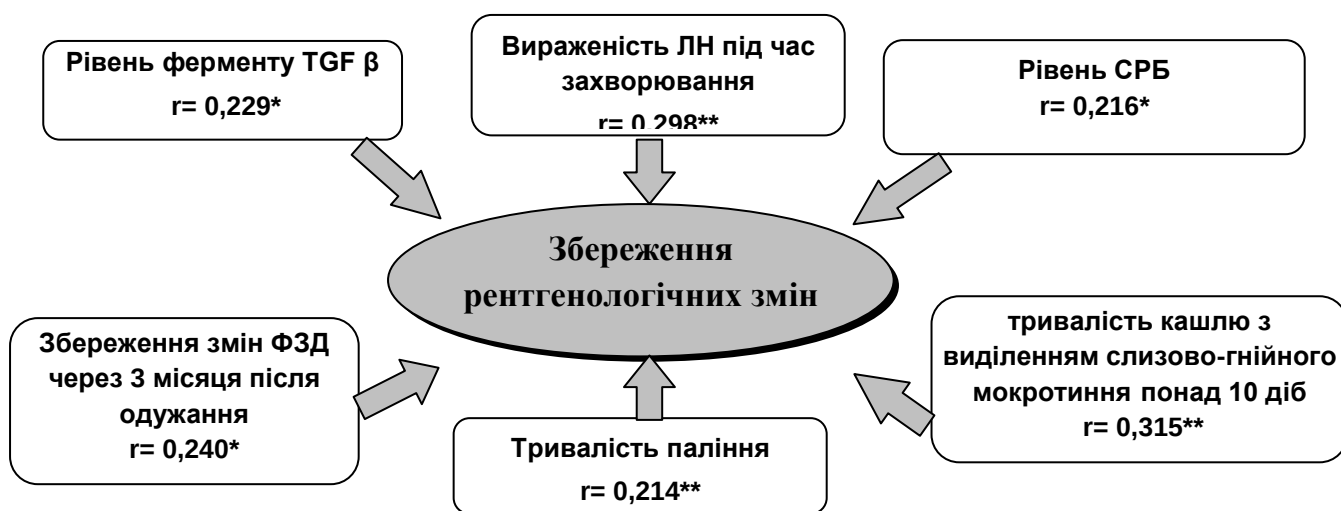


Рис. 5.5. Кореляційний взаємозв'язок між збереженням рентгенологічних змін через 3 місяця після одужання та іншими факторами клінічними факторами: r – коефіцієнт кореляції Спірмена; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Через 6 місяців рівень залишкових патологічних змін становив 35,2 % ($n = 31$), в тому числі у представниць жіночої статі – 23,9 % ($n = 11$), у чоловіків – 47,6 % ($n = 20$) випадків ($\chi^2 = 5,41$; $p = 0,020$ між показниками у

чоловіків і жінок). Отже, через півроку після клінічного одужання зміни на рентген плівках виявлялись майже у половини чоловіків і лише у чверті жінок.

Більшість випадків залишкових рентгенологічних змін у цей період спостереження реєструвалась у пацієнтів 1-ї групи – 51,5 % (n = 17), серед яких було більше чоловіків (n = 14), ніж жінок (n = 3). У пацієнтів 2-ї групи загальний рівень виявлення змін на рентгенограмі після 6 місяців від моменту одужання склав 25,5 % (n = 14), в тому числі у жінок – 23,5 % (n = 8), у чоловіків – 28,6 % (n = 6) з $p > 0,05$ за критерієм $\chi^2 = 0,174$. Починаючи саме з цього періоду, різниця у показниках частоти збереження рентгенологічних змін у 1-й і 2-й групах спостереження стала статистично значимою ($\chi^2 = 6,14$; $p < 0,05$).

Збереження змін в легеневій тканині за даними рентгенографічного дослідження протягом 6 місяців після перенесеної НПТП достовірно залежало від віку пацієнтів – $r_s = 0,270$; $p < 0,05$. При цьому найвразливішими були пацієнти старшого віку (понад 60 років), в яких рентгенологічні ознаки залишкових змін у легенях виявлялись у 60,0 % (n = 12) при $p < 0,05$ порівняно з іншими віковими групами пацієнтів (рис. 5.6).

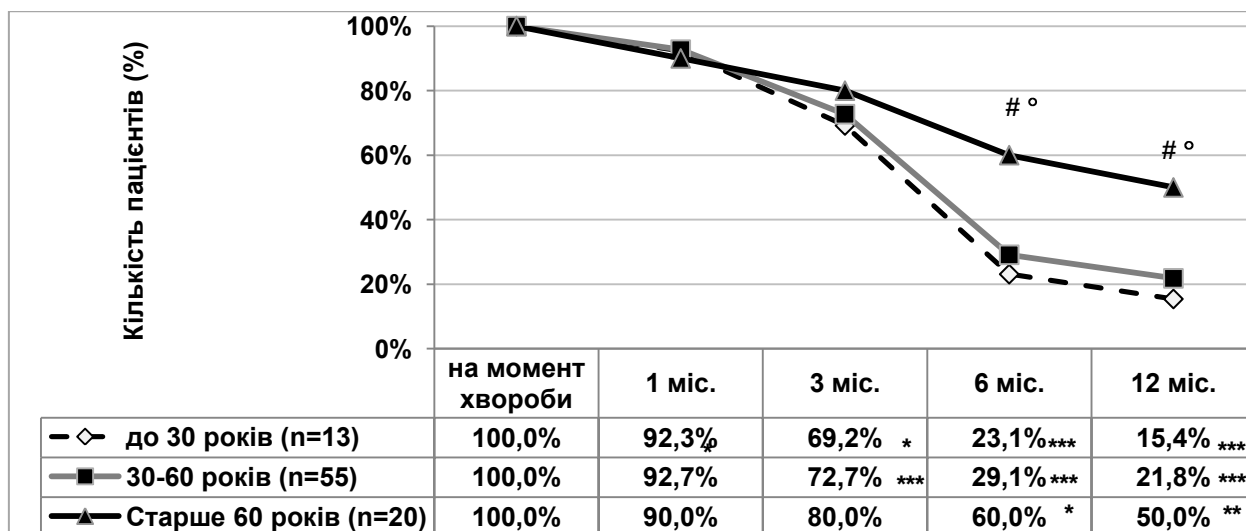


Рис. 5.6. Динаміка частоти виявлення змін у легеневій тканині за даними рентгенографії у хворих, що перенесли НПТП, залежно від віку. Примітки:

1. — * — $p < 0,05$; 2. — ** — $p < 0,01$; 3. — *** — $p < 0,001$ порівняно з

вихідним рівнем показників у групі на момент госпіталізації; 4. – # – $p < 0,05$ порівняно з відповідним показником у групі пацієнтів до 30 років; 5. – ° – $p < 0,05$ порівняно з відповідним показником у групі пацієнтів віком 30-60 років.

Окрім віку, прямі достовірні зв'язки слабкої і помірної сили встановлені між збереженням рентгенологічних ознак змін у легенях через 6 міс. після клінічного одужання і такими клініко-лабораторними показниками запального процесу у легенях як: ступінь легеневої недостатності (ЛН) – $r_s = 0,494$ ($p < 0,001$) та тяжкість стану хворого за шкалою SMRT-CO – $r_s = 0,549$ ($p < 0,001$), тривалість лихоманки – $r_s = 0,219$ ($p < 0,05$), ЧДР – $r_s = 0,480$ ($p < 0,001$), відсоток паличкоядерних нейтрофілів – $r_s = 0,319$ ($p < 0,01$), ШОЕ – $r_s = 0,321$ ($p < 0,01$), рівень СРБ – $r_s = 0,518$ ($p < 0,001$) і TGF β – $r_s = 0,276$ ($p < 0,01$), а також наявність порушень ФЗД за даними спірометрії через 3 міс. після перенесеної НПТП – $r_s = 0,416$ ($p < 0,001$) (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Кореляційні зв'язки змін у легеневій тканині на рентгенограмі через 6 місяців після одужання з окремими факторами ризику

Фактор	r_s	p
Вік, роки	0,270 *	0,011
Чоловіча стать	0,248 *	0,020
Ступінь легеневої недостатності	0,494 *	< 0,001
Тривалість лихоманки у фазу розпалу хвороби, діб	0,219 *	0,040
ЧДР, за 1 хв.	0,480 *	< 0,001
Сатурація, %	-0,465 *	< 0,001
SMRT-CO, бал	0,549 *	< 0,001
Кількість паличкоядерних нейтрофілів, %	0,319 *	0,002
ШОЕ, мм/год.	0,321 *	0,002
Кількість лімфоцитів, %	- 0,472 *	< 0,001
СРБ при госпіталізації, мг/л	0,518 *	< 0,001

Продовження таблиці 5.1		
Фактор	r_s	p
TGF β при госпіталізації, пг/мл	0,276 *	0,009
Спірометрія через 3 міс. (порушення ФЗД)	0,416 *	< 0,001

Примітка. * Відмічені значущі коефіцієнти кореляції ($p < 0,05$).

Ймовірність збереження змін у легенях через 6 міс. після одужання по результатам рентгенографії зростала при знижених рівнях сатурації кисню – $r_s = -0,465$ ($p < 0,001$) і відносної кількості лімфоцитів у крові на початку захворювання – $r_s = -0,472$ ($p < 0,001$).

Через рік після одужання виявлені зміни на рентгенограмі трактувались як сформовані фіброзні зміни і становили 27,3 % всіх випадків ($n = 24$) (рис. 5.2), з них у жінок – 17,4 % ($n = 8$), у чоловіків – 38,1 % ($n = 16$) ($\chi^2 = 4,75$; $p < 0,05$). У пацієнтів 1-ї групи цей показник склав 39,4 % ($n = 13$) і вдвічі перевищував такий у пацієнтів 2-ї групи – 20,0 % ($n = 11$) ($\chi^2 = 3,91$; $p < 0,05$ між групами) (рис. 5.3). Слід також відзначити високий відсоток пацієнтів старшого віку (рис. 5.6), в яких залишкові зміни у легенях виявлялись у 50,0 % ($n = 10$) пацієнтів ($p < 0,05$ порівняно з іншими віковими групами).

Результати кореляційного аналізу щодо взаємозв'язків між збереженням змін на рентгенограмі у хворих, що перенесли НПТП, протягом 12 місяців після одужання наведені у табл. 5.2.

Як видно з табл. 5.2, достовірні зв'язки слабкої і помірної сили встановлені між збереженням рентгенологічних ознак змін у легенях через 12 міс. після клінічного одужання і наступними клініко-лабораторними показниками запального процесу у легенях на початку захворювання: ступінь ЛН – $r_s = 0,373$ ($p < 0,001$), тяжкість стану хворого за шкалою SMRT-CO – $r_s = 0,312$ ($p < 0,01$), кількість перенесених захворювань на пневмонію в анамнезі – $r_s = 0,222$ ($p < 0,05$), відсоток паличкоядерних нейтрофілів –

$r_s = 0,241$ ($p < 0,05$) і лімфоцитів – $r_s = -0,259$ ($p < 0,05$), рівень SaO_2 – $r_s = -0,307$ ($p < 0,01$), СРБ – $r_s = 0,297$ ($p < 0,05$) і TGF β – $r_s = 0,229$ ($p < 0,05$), а також наявність порушень ФЗД за даними спірометрії через 3 міс. після перенесеної НПТП – $r_s = 0,349$ ($p < 0,001$).

Таблиця 5.2

Кореляційні зв'язки змін у легеневій тканині на рентгенограмі через 12 місяців після одужання з окремими факторами ризику

Фактор	r_s	p
1	2	3
Вік, роки	0,260 *	0,015
Чоловіча стать	0,232 *	0,029
Ступінь легеневої недостатності	0,373 *	< 0,001
Кількість перенесених захворювань на пневмонію в анамнезі	0,222 *	0,038
Сатурація, %	- 0,307 *	0,004
SMRT-CO, бал	0,312 *	0,003
Кількість паличкоядерних нейтрофілів, %	0,241 *	0,024
Кількість лімфоцитів, %	- 0,259 *	0,015
СРБ при госпіталізації, мг/л	0,297 *	0,05
TGF β при госпіталізації, пг/мл	0,229 *	0,032
Спірометрія через 3 міс. (порушення ФЗД)	0,349 *	< 0,001

Примітка. * Відмічені значущі коефіцієнти кореляції ($p < 0,05$).

5.3 Прогнозування формування фіброзних змін на рентгенограмі у пацієнтів з НПТП у віддаленому періоді

Оцінку інформаційної значимості клініко-анамнестичних і лабораторних показників, а також даних спірографічного і рентгенологічного досліджень для прогнозування порушень на рентгенограмі через 6 місяців і 12 місяців проводили за допомогою кореляційного аналізу, ROC-аналізу

(Receiver Operating Characteristic), а також шляхом розрахунку інформаційної міри Кульбака (I) за формулою 2.2. За результатами ROC-аналізу визначали дискримінаційну точку (точку розділу) для значення показника, що забезпечує оптимальне (найкраще) співвідношення між чутливістю та специфічністю тесту. Дані ROC-аналізу представляли як середнє значення площі під ROC-кривою (AUC), показники чутливості (ЧТ) і специфічності (СП), межі 95 % довірчих інтервалів (95 % ДІ). Чим вище AUC, тим більшу прогностичну (діагностичну) цінність має тест. При значенні AUC, рівному 0,5, прогностична цінність відсутня.

5.3.1 Прогнозування наявності порушень на рентгенограмі через 6 місяців після клінічного одужання

Для побудови математичної моделі прогнозування ймовірності формування фіброзних змін на рентгенограмі у пацієнта через 6 місяців після перенесеної НПТП були виділені дві групи:

- Основна група пацієнтів ($n = 31$), у яких через 6 міс. зберігалися зміни у легенях на рентгенограмі;
- Контрольна група ($n = 57$) без рентгенологічних ознак порушень у легеневій тканині.

За результатами кореляційного аналізу з 58 показників були відібрані 13 факторів, які підвищували ймовірність збереження змін на рентгенограмі ($p < 0,05$). Парні коефіцієнти кореляції Спірмена представлені в табл. 5.1.

За результатами ROC-аналізу (табл. 5.3) визначено, що прогнозування ризику збереження рентгенологічних ознак змін у легенях через 6 місяців за такими показниками у фазу розпалу захворювання як 3-4 ступінь ЛН, кількість паличкоядерних нейтрофілів понад 6 %, сатурація кисню менше 94 %, рівень TGF β більше за 19675 пг/мл забезпечує чутливість тестів від 80,7 % до 90,3 %. Проте, їх специфічність варіює у межах 42,1 – 68,4 %. Прогнозування за рівнем СРБ понад 87 мг/л, наявністю порушень ФЗД протягом 3 міс., віком пацієнта старше 55 років забезпечує високу

специфічність (понад 77 %), але низьку чутливість тестів (до 68 %). Це вимагає оцінювати ризик порушень у легеневій тканині через півроку після перенесеної НПТП за сукупністю факторів.

Таблиця 5.3

Показники, виділені для моделі прогнозування ризику збереження змін на рентгенограмі через 6 місяців

Фактор ризику	Точка розділення	Площа під кривою ROC (AUC, 95% ДІ)	ЧТ/СП (%)	Діагностична значимість (p)
Вік, роки	≥ 56	0,663 (0,554-0,760)	51,6 / 77,2	0,009 *
Стать	чоловіча	0,630 (0,52-0,730)	64,5 / 61,4	0,032 *
Ступінь легеневої недостатності	> 2	0,777 (0,675-0,859)	83,9 / 63,2	< 0,001 *
Тривалість лихоманки, дні	> 2	0,630 (0,521-0,731)	71,0 / 54,4	0,040 *
ЧДР, за 1 хв.	> 23	0,785 (0,685-0,866)	77,4 / 73,7	< 0,001 *
Сатурація, %	≤ 94	0,779 (0,678-0,861)	83,9 / 68,4	< 0,001 *
SMRT-CO, бал	> 0	0,787 (0,686-0,867)	71,0 / 80,7	< 0,001 *
Кількість паличко-ядерних нейтрофілів, %	> 6	0,692 (0,585-0,786)	90,3 / 42,1	0,002 *
ШОЕ, мм/год.	> 44	0,694 (0,586-0,788)	64,5 / 71,9	0,002 *
Кількість лімфоцитів, %	≤ 14	0,785 (0,684-0,865)	67,7 / 78,9	< 0,001 *
СРБ при госпіталізації, мг/л	> 87	0,813 (0,716-0,888)	67,7 / 87,7	< 0,001 *
TGF β при госпіталізації, пг/мл	> 19675	0,667 (0,558-0,764)	80,7 / 52,6	0,007 *
Спірометрія через 3 міс.	Є порушення	0,703 (0,596-0,795)	58,1 / 82,5	< 0,001 *

Примітка. ЧТ / СП – показники чутливості/ специфічності;

* відзначена діагностична значимість тесту $p < 0,05$.

Для побудови багатофакторної математичної моделі оцінки ризику збереження рентгенологічних ознак змін у легенях через 6 місяців було обрано 8 факторів з діагностичною значимістю $p < 0,05$ (табл. 5.3), які є доступними і зручними для застосування у практичній медицині. При цьому алгоритм побудови моделі включав обчислення:

- вагових прогностичних (діагностичних) коефіцієнтів (ПК) для кожного фактору з використанням послідовного аналізу Вальда;
- коефіцієнтів інформативності Кульбака (I) для кожного фактору;
- сумарного балу ПК для кожного спостереження в групі (Σ ПК);
- параметрів логістичної регресії за сумарними балами.

Основні результати прогнозування ймовірності збереження порушень на рентгенограмі через 6 місяців представлені в табл. 5.4.

Таблиця 5.4

**Показники оцінки ймовірності збереження змін на
рентгенограмі через 6 місяців**

Фактор ризику	Точка розділення (за ROC-аналізом)	ПК	Коефіцієнт інформативності Кульбака (I)	Ранг
Вік, роки	≥ 56	4	0,58	7
Стать	чоловіча	2	0,26	8
Ступінь легеневої недостатності	> 2	4	0,94	6
ЧДР, за 1 хв.	> 23	5	1,28	2
Сатурація, %	≤ 94	4	1,05	4
Кількість лімфоцитів, %	≤ 14	5	1,17	3
СРБ, мг/л	> 87	7	1,88	1
Спірометрія через 3 міс.	Є порушення	5	1,01	5

Примітка. Значення усіх лабораторних показників відповідають періоду розпалу захворювання.

Ранжування за показником інформативності Кульбака (I) показало, що перші місця серед показників, що визначають ступінь ризику збереження змін у легеневій тканині за даними рентгенологічного дослідження через 6 місяців після одужання, посідали: рівень СРБ у фазу розпалу захворювання > 87 мг/л (I = 1,88), ЧДР > 23 за 1 хв. (I = 1,28), кількість лімфоцитів ≤ 14 % (I=1,17) і рівень сатурації кисню ≤ 94 % (I = 1,05).

Далі, використовуючи відповідну вагову кваліфікацію прогностичних коефіцієнтів (табл. 5.4), обчислювали суму балів ПК (Σ ПК) для кожного спостереження, і на її основі визначали параметри логістичної регресії:

$$p = \exp(z)/(1+\exp(z)), z = b_0 + b_1 \times (\Sigma \text{ПК}), \quad (5.1)$$

де p – теоретична ймовірність формування фіброзних змін на рентгенограмі через 6 міс. після одужання;

(Σ ПК) – сума балів у конкретного пацієнта;

$b_0 = -8,88$; $b_1 = 0,516$ – обчислені коефіцієнти регресії.

Модель логістичної регресії була адекватною з $p < 0,001$ за критерієм $\chi^2 = 79,95$.

Побудова регресійної моделі з визначенням порогових значень сумарного балу дозволила класифікувати вибірку на групи з низьким, середнім і високим ризиком збереження порушень на рентгенограмі через 6 місяців після клінічного одужання. Критерієм віднесення пацієнта до групи високого ризику вважали значення обчисленої ймовірності (P) більш 0,5 або більше 50 %. Представлений на рис. 5.7 взаємозв'язок теоретичних ймовірностей ризику збереження порушень на рентгенограмі через 6 місяців у хворих з діагнозом «Негоспітальна пневмонія, важкий перебіг» наочно демонструє, що високий ризик ($P > 50$ %) прогнозується, якщо Σ ПК за всіма складовими перевищує 17 балів.

Обчислення теоретичних ймовірностей збереження порушень на рентгенограмі через 6 місяців показало, що ризик був низький, якщо Σ ПК не перевищувала 14 балів. Ця сума була прийнята як порогова. При Σ ПК < 11

балів – ризик дуже низький (імовірність порушень $P < 4,8 \%$), при $11 \leq \Sigma \text{ПК} < 14$ балів – ризик низький ($P < 14,6 \%$), при $14 \leq \Sigma \text{ПК} < 17$ балів – ризик помірний ($P < 50 \%$), при $17 \leq \Sigma \text{ПК} < 22$ балів – ризик високий ($P > 50 \%$), при $\Sigma \text{ПК} \geq 22$ балів – ризик дуже високий ($P > 90 \%$).

Показники ефективності методу прогнозування ймовірності збереження порушень на рентгенограмі через 6 місяців у цілому за 8 факторами ризику складали: специфічність – 94,7 % (95 % ДІ: 88,9 - 100 %), чутливість – 83,9 % (95 % ДІ: 70,9 - 96,8 %), точність прогнозу – 90,9 % (95 % ДІ: 84,9 – 96,9 %).

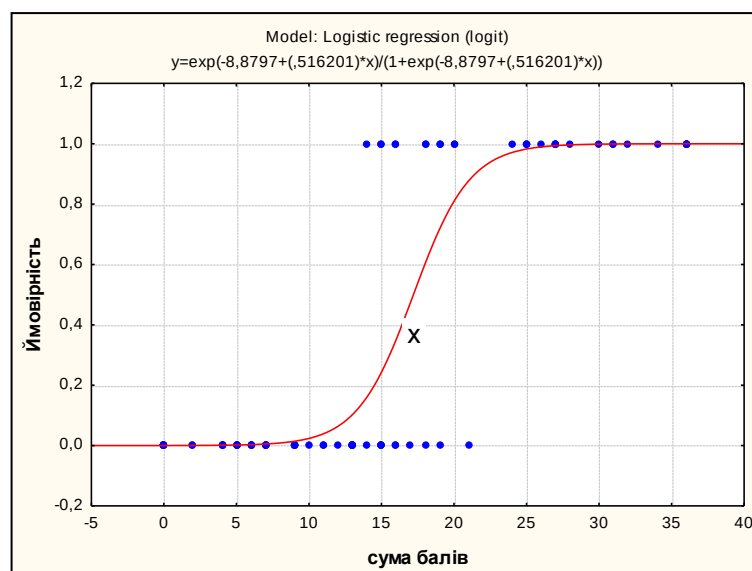


Рис. 5.7. Залежність теоретичної ймовірності ризику збереження порушень у легенях на рентгенограмі через 6 місяців від сумарного балу ПК.

5.3.2 Прогнозування наявності порушень на рентгенограмі через 12 місяців після клінічного одужання

Створення математичної моделі прогнозування ймовірності формування фіброзних змін на рентгенограмі у пацієнта через 12 місяців після перенесеної НПТП проводили на даних 2 вибірових сукупностей:

- Основна група пацієнтів ($n = 24$), у яких через 12 місяців зберігалися зміни у легенях на рентгенограмі;
- Контрольна група ($n = 64$) без рентгенологічних ознак порушень у легеневій тканині у цей період спостереження.

Проведений кореляційний аналіз дозволив з 58 показників відібрати 11, які достовірно корелювали з показником збереження змін у легенях на рентгенограмі ($p < 0,05$) протягом року після клінічного одужання (табл. 5.2).

За результатами ROC-аналізу було визначено дискримінаційні точки для значень кожного фактору, яким відповідають найкращі показники ефективності методу прогнозування (чутливість і специфічність) (табл. 5.5). Проте, як і в попередньому випадку, частка з виділених факторів мала високу чутливість і відносно низьку специфічність (3-4 ступінь ЛН, рівень TGF $\beta > 21066$ пг/мл) або, навпаки, прогнозування за окремим фактором забезпечувало високі показники специфічності на тлі невисокої чутливості (вік > 62 років, кілька випадків пневмонії в анамнезі, рівень сатурації кисню ≤ 90 %, оцінка за шкалою SMRT-CO > 1 бала).

Таблиця 5.5

**Показники, виділені для моделі прогнозування ризику збереження
змін на рентгенограмі через 12 місяців**

Фактор ризику	Точка розділення	Площа під кривою ROC (AUC, 95% ДІ)	ЧТ/СП (%)	Діагностична значимість (p)
Вік, роки	> 62	0,668 (0,560-0,765)	41,7 / 92,2	0,013 *
Стать	чоловіча	0,630 (0,521-0,731)	66,7 / 59,4	0,042 *
Ступінь легеневої недостатності	> 2	0,724 (0,618-0,814)	79,2 / 56,3	$< 0,001$ *
Кількість захворювань на пневмонію	> 1	0,617 (0,507-0,719)	29,2 / 95,3	0,050 *
Сатурація, %	≤ 90	0,698 (0,591-0,791)	54,2 / 81,3	$< 0,001$ *
SMRT-CO, бал	> 1	0,675 (0,567-0,771)	54,2 / 81,3	0,010 *
Кількість паличко-ядерних нейтрофілів, %	> 13	0,656 (0,547-0,754)	50,0 / 78,1	0,023 *
Кількість лімфоцитів, %	≤ 14	0,668 (0,559-0,765)	62,5 / 71,9	0,006 *
СРБ, мг/л	> 87	0,692 (0,585-0,786)	58,3 / 78,1	0,004 *

Продовження табл. 5.5

TGF β , пг/мл	> 21066	0,648 (0,539-0,747)	70,8 / 62,5	0,031 *
Спірометрія через 3 міс.	є порушення	0,682 (0,574-0,777)	58,3 / 78,1	0,007 *

Примітки. ЧТ/СП – показники чутливості/специфічності;

* відзначена діагностична значимість тесту $p < 0,05$.

Показники інформативності і ПК виділених факторів для прогнозування ймовірності збереження порушень на рентгенограмі через 12 місяців представлені в табл. 5.6.

Таблиця 5.6

**Показники оцінки ймовірності збереження змін на
рентгенограмі через 12 місяців**

Фактор ризику	Точка розділення (за ROC-аналізом)	ПК	Коефіцієнт інформативності Кульбака (I)	Ранг
Вік, роки	> 62	7	1,18	1
Стать	чоловіча	2	0,26	10
Ступінь легеневої недостатності	> 2	3	0,53	7
Кількість захворювань на пневмонію в анамнезі	> 1	8	0,98	2
Сатурація, %	≤ 90	5	0,89	3
Кількість паличко-ядерних нейтрофілів, %	> 13	4	0,56	6
Кількість лімфоцитів, %	≤ 14	3	0,52	8
СРБ, мг/л	> 87	4	0,70	5
TGF β , пг/мл	> 21066	3	0,48	9
Спірометрія через 3 міс.	є порушення	4	0,73	4

Примітка. Значення усіх лабораторних показників відповідають періоду розпаду захворювання.

Як видно з табл. 5.6, найбільш інформативними факторами, що вказували на високий ризик формування фіброзних змін у легенях хворих, які перенесли НПТП, виявились: старший вік пацієнтів ($I = 1,18$), неодноразові випадки захворювання на пневмонію в анамнезі ($I = 0,98$), рівень сатурації кисню $\leq 90\%$ на початку захворювання ($I = 0,89$), збереження порушень ФЗД через 3 міс. після клінічного одужання ($I = 0,73$).

За сумою прогностичних коефіцієнтів для виділених 10 факторів була побудована логістична регресія з коефіцієнтами $b_0 = -5,98$; $b_1 = 0,337$ і обчислені теоретичні значення ймовірності ризику збереження порушень на рентгенограмі через рік після одужання (рис. 5.8).

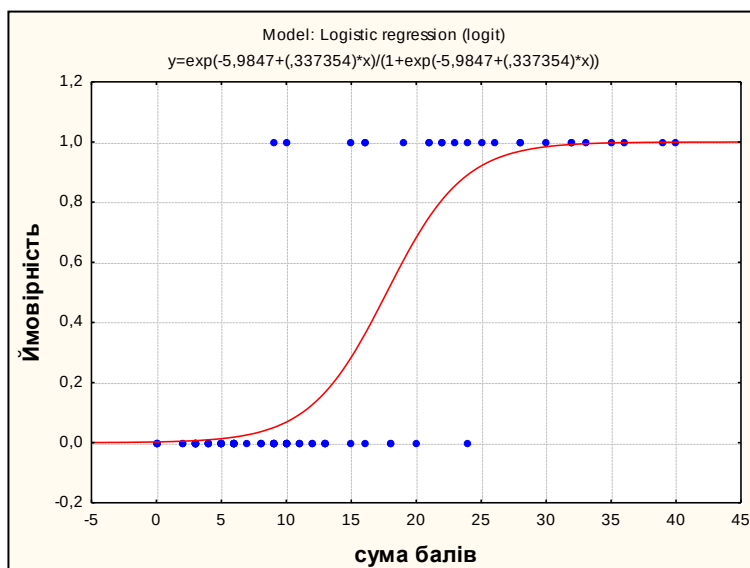


Рис. 5.8. Залежність теоретичної ймовірності ризику збереження порушень у легенях на рентгенограмі через 12 місяців від сумарного балу ПК.

Класифікаційні групи ризику формування фіброзних змін на рентгенограмі у пацієнта через 12 місяців після перенесеної НПТП за 10 факторами складали: при $\sum \text{ПК} < 9$ балів – ризик дуже низький ($P < 4,7\%$), при $9 \leq \sum \text{ПК} < 12$ балів – низький ($P < 13\%$), при $12 \leq \sum \text{ПК} < 18$ балів – помірний ($P < 50\%$), при $18 \leq \sum \text{ПК} < 24$ балів – високий ($P > 50\%$), при $\sum \text{ПК} \geq 24$ бали – ризик дуже високий ($P > 90\%$).

Практична перевірка ефективності прогнозування ризику збереження порушень у легенях на рентгенограмі через 12 місяців після клінічного

одужання за сумарним балом вище 18 показала високу специфічність – 93,8 % (95 % ДІ: 87,8 – 99,7 %), чутливість – 83,3 % (95 % ДІ: 68,4 – 98,2 %) і точність запропонованого методу – 90,9 % (95 % ДІ: 84,9 – 96,9 %).

Таким чином, аналіз особливостей і динаміки рентгенологічних змін у пацієнтів з НПТП протягом року спостереження дозволив зробити наступні висновки:

- Частота двобічного ураження легень у хворих 1-ї групи в 1,7 рази перевищувала аналогічний показник у пацієнтів 2-ї групи ($p < 0,05$), що прямо корелювало з тяжкістю стану хворих за шкалою SMRT-CO і підвищенням рівня ферменту TGF β у сироватці крові.
- Більш ніж у чверті (27,3 %) хворих через рік після перенесеної НПТП зберігаються зміни на рентгенограмі через формування фіброзу на місці локалізації запального процесу.
- Між групами спостереження встановлено достовірну різницю у збереженні залишкових змін на рентгенограмі протягом 6 і 12 місяців після перенесеної хвороби ($p < 0,05$). У пацієнтів 2-ї групи нормалізація показників рентгенологічної картини відбувалась швидше.
- У жінок достовірно рідше виявляються фіброзні зміни на рентгенограмах через 3, 6 і 12 місяців після хвороби, ніж у чоловіків.
- У понад половини пацієнтів старшого віку (понад 60 років) залишкові зміни у легеневій тканині зберігаються протягом 6 і 12 місяців після перенесеної НПТП ($p < 0,05$).
- Основними соціальними, клінічними і лабораторними показниками, що прямо корелюють зі змінами на рентгенограмі через 3 – 12 місяців після видужання ($p < 0,05$) є: стать і вік пацієнтів, тяжкість стану, рівні ферменту TGF β і СРБ на момент госпіталізації, наявність змін ФЗД через 3 – 12 місяців після одужання та наявність і тривалість кашлю з виділенням слизово-гнійного мокротиння понад 10 діб від початку захворювання.

- Складені оціночні таблиці дозволяють за клініко-анамнестичними і лабораторними показниками, отриманими у хворих підчас розпалу захворювання, а також за даними спірографічного дослідження через 3 місяця після одужання, прогнозувати наявність порушень на рентгенограмі через 6 місяців і 12 місяців після клінічного одужання з точністю 90,9 % (95 % ДІ: 84,9 – 96,9 %).

Матеріали розділу викладені у наступних фахових виданнях:

1. Авраменко І. В. Прогнозування збереження патологічних змін на рентгенограмі (формування фіброзу) після перенесеної тяжкої негоспітальної пневмонії [Текст] / І. В. Авраменко // Проблеми і перспективи практичної реалізації: матеріали XXXVI Міжнародної науково-практичної конференції. – Ченівці, 15-16 березня 2016 р. – С.24-29
2. Авраменко І. В. Оцінка віддалених рентгенологічних наслідків у хворих, що перенесли тяжку негоспітальну пневмонію [Текст]/ І. В. Авраменко// Терапевтичні читання: Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів: Збірник тез. – Івано-Франківськ, Яремче, 6-7 жовтня 2016р. – С.3-4
3. Авраменко І. В. Оцінка рентгенологічних змін у пацієнтів після тяжкої негоспітальної пневмонії в динаміці протягом року [Текст]/ І. В. Авраменко// Актуальні питання внутрішньої медицини: тези наукових доповідей науково-практичної конференції. – м. Дніпропетровськ, 18–19 травня 2016 р. – Дніпропетровськ, 2016. – С. 153.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Значущість та актуальність проблематики ведення пацієнтів з НПТП не підлягає сумніву і обумовлена постійним зростанням захворюваності та летальності при даній патології як в нашій країні, так і у всьому світі [1-4, 10, 101, 131]. Незважаючи на багаторічну та різноспрямовану дослідницьку роботу в галузі, підвищення ефективності діагностичної та лікувальної тактики хворих на НПТП, а саме – розробку та постійне поновлення різноманітних міжнародних та національних рекомендацій [78, 88, 101], впровадження інноваційних опитувальників і анкет, лабораторних [5, 19, 20, 78,79] та лабораторно-діагностичних заходів [78, 131], відкриття нових антибіотиків, покращення кисневої апаратури тощо, НПТП залишається одним з найскладніших та проблемних захворювань людства [122, 132]. Крім того, малодослідженим є прогноз для виживання у цієї категорії хворих, а також можливість передбачення віддалених наслідків.

Чисельні дослідження присвячені особливостям клініко-лабораторних ознак НПТП [3, 17, 76], питанням покращення діагностики, диференціальної діагностики НПТП, оптимізації та індивідуалізації антибактеріальної терапії [3, 12, 14, 38, 76], але дуже мало робіт присвячено проблемам реабілітації хворих під час лікування та після перенесеного захворювання.

Враховуючи складність та особливість такої легеневої патології як НПТП, проведене нами дослідження проходило у різних напрямках та стосувалось діагностики, а також прогнозування формування віддалених наслідків перенесеної НПТП.

Відповідно до мети і поставлених завдань дослідження проводилось в три етапи. На першому етапі було проведено клініко-лабораторну оцінку стану 151 хворого на НПТП, які знаходились на стаціонарному лікуванні в терапевтичних (пульмонологічних) відділеннях та ВРІТ. Задачами цього етапу дослідження було проведення верифікації діагнозу НП та виключення хворих з іншими захворюваннями, що імітують НПТП.

На другому етапі, після верифікації та уточнення діагнозу і перевірки пацієнтів відповідно до критеріїв включення/виключення, було обстежено 88 пацієнтів, віком від 20 до 82 років (середній вік – $47,6 \pm 1,7$ років), 42 (47,7 %) пацієнтів чоловічої статі і 46 (52,3 %) – жіночої статі, з діагнозом «Негоспітальна пневмонія, тяжкий перебіг», які були розділені на 2 групи в залежності від клінічної групи НП: 1-а група – 33 пацієнти з НПТП з великим обсягом ураження легеневої тканини (двобічним, одnobічним субтотальним або одnobічним масивним полісегментарним ураженням легень, що проходили лікування у відділенні терапії / пульмонології); 2-а група – 55 пацієнтів з НПТП з невеликим об'ємом ураження легеневої тканини.

Середній вік пацієнтів 1-ї групи становив $51,4 \pm 2,82$ роки, з них жінок – 12 (36,4 %), чоловіків – 21 (63,6 %); 2-ї групи – $45,2 \pm 2,07$ років, з них жінок – 34 (61,8 %), чоловіків – 21 (38,2 %) ($p < 0,10$ між групами за віком пацієнтів і $p < 0,05$ – за статтю). Одержаний демографічний розподіл хворих на НПТП підтверджується літературними даними і є зрозумілим та обґрунтованим [45, 91]. Водночас, групи були статистично порівняними ($p > 0,05$) за кількістю курців (30,3 % і 21,8 % в 1-й і 2-й групі, відповідно) і пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням (69,7 % і 54,5 %).

На третьому етапі пацієнти обох груп підлягали динамічному спостереженню протягом року (візити 3, 4, 5, 6, 7).

Захворюваність на НПТП має свою сезонність, що виходить за рамки загальноприйнятих строків максимальної захворюваності, її пік припадає на постепідеміологічний період. Максимальний рівень госпіталізації пацієнтів у ВРІТ спостерігався у січні (21,2 %), лютому (18,2 %) та березні (21,2 %); у пацієнтів 2-ї групи – у грудні (20,0 %) та лютому (20,0 %). Слід зазначити залежність піку захворюваності на НПТП від статі: чоловіки частіше госпіталізувались у січні (19,0 %), а жінки – в грудні та лютому (21,7 %).

Переважає більшість пацієнтів (понад 70 %) займалася самолікуванням за порадами знайомих чи фармацевтів, а тривалість захворювання до госпіталізації в середньому складала $7,0 \pm 0,49$ діб, в тому числі в 1-й групі –

$6,2 \pm 0,55$ діб, у 2-й – $7,5 \pm 0,70$ діб ($p > 0,05$). Понад 90 % ($n = 82$) пацієнтів були направлені до стаціонару бригадами швидкої медичної допомоги. Стан усіх хворих при госпіталізації відповідав тяжкому.

Найчастіше пацієнти пред'являли скарги на задишку (48,9 %) і кашель (78,4 %) з відділенням мокротиння (62,5 %) або без нього (15,9 %), а також слабкість (72,7 %), біль у грудній клітці (48,9 %), зниження апетиту (40,9 %), які, крім задишки, були характерними для пацієнтів всіх статевих-вікових груп. Задишка достовірно частіше ($p < 0,01$) виявлялась у пацієнтів чоловічої статі (64,3 %), ніж жіночої (34,8 %), а також у пацієнтів старшої вікової групи (80,0 %) порівняно з хворими НПТП молодшого (15,4 %; $p < 0,001$) та середнього віку (45,5 %; $p < 0,01$).

Згідно з отриманими даними, пацієнти чоловічої статі достовірно частіше переносять НП у більш тяжкій формі, про що свідчать вираженість клінічних проявів і запальних маркерів в організмі: коефіцієнти кореляції з вираженістю ЛН – $r_s = 0,369$ ($p < 0,001$), з кількістю балів за шкалою SMRT-CO – $r_s = 0,264$ ($p < 0,05$), з ЧДР за хв. – $r_s = 0,259$ ($p < 0,05$), з рівнем сатурації кисню – $r_s = -0,301$ ($p < 0,01$). Відзначена зворотна кореляція між рівнем сатурації і віком хворих – $r_s = -0,277$ ($p < 0,01$).

Лихоманка на момент госпіталізації відзначалась у більшості пацієнтів обох груп (90,9 % і 92,7 %), проте у хворих 1-ї групи вона супроводжувалась підвищенням температури до фебрильних і піретичних значень (72,7 %), триваючи в середньому ($4,2 \pm 0,48$) днів, а у хворих 2-ї групи частіше відзначалась субфебрильна лихоманка (40,0 %) з тривалістю ($2,9 \pm 0,28$) дні ($p < 0,05$).

Встановлено, що в період розпалу захворювання для більшості хворих на НПТП характерним є лейкоцитоз (55,7 %), прискорена ШОЕ (73,9 %), паличкоядерний нейтрофіліоз (69,3 %), високий рівень СРБ (38,3 [11,3; 150,9] мг/л) і TGF β ($20149,1 \pm 424,0$ пг/мл) у плазмі крові, що прямо корелює з тяжкістю перебігу НП.

Зокрема, кількість балів по шкалі SMRT-CO достовірно корелювала з такими показниками як: вміст лейкоцитів в крові – $r_s = 0,284$ ($p < 0,01$), відсоток паличкоядерних нейтрофілів – $r_s = 0,538$ ($p < 0,001$), ШОЕ – $r_s = 0,388$ ($p < 0,001$), рівень СРБ – $r_s = 0,554$ ($p < 0,001$), рівень TGF β – $r_s = 0,267$ ($p < 0,05$). При цьому, рівні СРБ в гостру фазу захворювання достовірно не залежали від віку пацієнтів ($p > 0,05$), а високі значення показників у чоловіків порівняно з жінками (72,4 [22,7; 257] мг/л проти 25,0 [8,3; 87,1] мг/л при $p < 0,01$) можна пояснити більш важким перебігом НПТП у чоловіків. Вміст TGF β у сироватці крові хворих на НПТП також суттєво не залежав від статі (за ANOVA $p > 0,05$) або віку пацієнтів ($p > 0,05$).

В динаміці лікування в обох клінічних групах відзначався регрес основної клінічної симптоматики захворювання (від $p < 0,05$ до $p < 0,001$ порівняно з вихідними значеннями), за виключенням скарг на кашель, який зберігся у 75,8 % пацієнтів 1-ї групи і 50,9 % – 2-ї групи ($p < 0,05$ між групами). Крім того, пацієнти 1-ї групи достовірно частіше скаржились на задишку як на момент госпіталізації (69,7 % проти 36,4 %, $p < 0,05$), так і через 10 діб від початку лікування (33,3 % проти 12,7 %, $p < 0,05$).

На тлі проведеної терапії у пацієнтів, які виконували вправи дихальної гімнастики, відзначалось суттєве ($p < 0,001$) зниження частоти дихальних рухів (на 23,6 % і 9,4 % в 1-й і 2-й групах відповідно) та ЧСС (на 21,4 % і 13,9 %), збільшення рівня сатурації кисню (на 10,8 % і 2,0 %), покращення стану та підвищення рівня самооцінки його тяжкості з $(1,5 \pm 0,36)$ до $(3,86 \pm 0,4)$ бали в 1-й групі та з $(1,7 \pm 0,41)$ до $(3,91 \pm 0,36)$ балів в 2-й.

Відзначено суттєве зниження рівня сироваткового СРБ через 10 діб після початку терапії в обох групах ($p < 0,001$) з одночасним збереженням достовірних відмінностей між групами – 25,4 [10,0; 76,1] мг/л в 1-й групі проти 18,0 [8,2; 37,0] мг/л в 2-й групі ($p < 0,05$).

За даними спірографічного дослідження порушення ФЗД на початку хвороби були виявлені у 75 % всіх спостережень, які в 1,4 рази частіше реєструвались у пацієнтів 1-ї групи спостереження – 90,9 % проти 65,5 % у

пацієнтів 2-ї групи ($p < 0,01$), а також у пацієнтів чоловічої статі – 88,1 % проти 63,0 % у жінок ($p < 0,01$). При цьому у жінок дещо переважали порушення ФЗД за рестриктивним типом – 39,1 % проти 23,9 % за обструктивним типом ($p > 0,05$), тоді як у чоловіків ці типи порушень ФЗД зустрічались майже з однаковою частотою – 45,2 % проти 42,9 % ($p > 0,05$).

Тяжкість і прояви порушень ФЗД (рестриктивний – обструктивний тип) мають достовірний кореляційний зв'язок з вираженістю індексу маси тіла ($r_s = -0,262$; $p < 0,05$), тобто у пацієнтів з підвищеною вагою частіше зустрічався рестриктивний тип порушень ФЗД – 50,9 % проти 28,6 % ($p < 0,05$).

В структурі тяжкості порушень ФЗД за рестриктивним типом у пацієнтів обох груп переважали зміни помірною ступеню вираженості (82,4 % і 65,0 % в 1-ї і 2-ї групах, відповідно), в той час як при обструктивному типі зміни ФЗД у пацієнтів 1-ї групи здебільшого були значними і різкими (61,5 % і 31,2 %, відповідно по групах). При цьому найбільш клінічно виражена легенева недостатність відмічалась при порушеннях ФЗД за обструктивним типом ($r_s = 0,329$; $p < 0,05$).

Незалежно від груп дослідження вираженість змін ФЗД у всіх пацієнтів з НПТП на пряму залежала від їх віку ($r_s = 0,416$; $p < 0,001$), тобто у пацієнтів молодого віку рідше реєструвались порушення ФЗД.

Встановлено також пряму кореляцію між самооцінкою хворими тяжкості свого стану і вираженістю порушень ФЗД ($r_s = 0,329$, $p < 0,05$). При чому пацієнти з обструктивним типом порушень ФЗД оцінювали свій стан як більш важкий, ніж пацієнти з рестриктивними змінами.

В динаміці спостереження за хворими, що перенесли НПТП, відзначено тенденцію до відновлення ФЗД в усіх групах вже через 1 місяць після клінічного одужання – зменшення кількості хворих з порушенням ФЗД з 75,0 % до 59,1 % ($p < 0,05$). Водночас, нормалізація показників ФЗД у жінок відбувалась швидше (зменшення кількості хворих з 63,0 % до 41,3 %; $p < 0,05$), ніж у чоловіків (88,1 % проти 78,6 %; $p > 0,05$).

Через 3, 6, 12 місяців після клінічного одужання загальній відсоток збереження патологічних змін ФЗД становив 31,8 %, 15,9 % і 5,7 %, відповідно ($p < 0,001$ порівняно з вихідним рівнем). При цьому порушення ФЗД за рестриктивним типом відновлювались і нормалізувались швидше (зменшення відсотка хворих з 42,0 на момент госпіталізації до 15,9 %, 5,7 % і 2,3 % через 3 – 6 – 12 міс.) порівняно з обструктивним типом змін ФЗД (зменшення кількості хворих з 33,0 % до 15,9 %, 10,2 % і 3,4 % в аналогічні терміни спостереження), тобто потребували менше реабілітаційних заходів.

За даними кореляційного аналізу встановлено пряму залежність збереження ознак порушень ФЗД після клінічного одужання від віку і чоловічої статі пацієнтів: через 1 міс. – $r_s = 0,383$ ($p < 0,001$) і $r_s = 0,275$ ($p < 0,05$), через 3 міс. – $r_s = 0,283$ ($p < 0,01$) і $r_s = 0,273$ ($p < 0,05$), через 6 міс. – $r_s = 0,337$ ($p < 0,01$) і $r_s = 0,184$ ($p > 0,05$).

В 1-й групі пацієнтів встановлено наявність достовірного прямого кореляційного зв'язку між збереженням змін ФЗД через 3 міс. після клінічного одужання і тривалістю захворювання до звернення до лікарні ($r_s = 0,370$; $p < 0,05$), тривалістю лихоманки під час хвороби ($r_s = 0,392$; $p < 0,05$), а також з виділенням мокротиння протягом більш ніж 10 діб від початку захворювання ($r_s = 0,397$; $p < 0,05$). Причому при більш тривалому та інтенсивному виділенні мокротиння частіше зберігались порушення ФЗД за обструктивним типом.

Швидкість відновлення ФЗД через 6 місяців також корелювала з тривалістю перебування в палаті реанімації та інтенсивної терапії ($r_s = 0,385$; $p < 0,05$), а також з тривалістю наявності кашлю з мокротинням ($r_s = 0,360$; $p < 0,05$).

Через рік після хвороби частота збереження патологічних змін на спірограмі визначалась кількістю паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів, частоти дихальних рухів, тривалістю гіпертермії на початку захворювання ($r_s = 0,224$, $r_s = 0,217$, $r_s = 0,269$ та $r_s = 0,219$, відповідно;

$p < 0,05$), наявністю фібротичних змін на рентгенограмі легень ($r_s = 0,288$; $p < 0,01$), а також старшим віком пацієнтів ($r_s = 0,213$; $p < 0,05$).

Таким чином, до факторів, що можуть допомогти в прогнозуванні тривалого збереження патологічних змін ФЗД протягом року можна віднести: вік і стать пацієнта, вираженість нейтрофілії, тривалу фебрильну лихоманку, збереження кашлю з виділенням мокротиння протягом 10 діб і більше від моменту госпіталізації пацієнтів з НПТП, а також тривалість самолікування до госпіталізації.

Важливою задачею лікування і реабілітації хворих на НПТП є запобігання віддалених негативних наслідків захворювання, зокрема формування фіброзних змін у легеневій тканині.

На момент госпіталізації частота двостороннього ураження легень у хворих 1-ї групи, які тривало перебували у ВРІТ, в 1,7 рази перевищувала аналогічний показник у пацієнтів 2-ї групи (57,6 % проти 34,6 %; $p < 0,05$), що прямо корелювало з тяжкістю стану хворих за шкалою SMRT-CO ($r_s = 0,260$; $p < 0,05$) і підвищенням рівня ферменту TGF β у сироватці крові ($r_s = 0,228$; $p < 0,05$).

В динаміці річного спостереження за хворими, що перенесли НПТП, відмічено достовірне зменшення кількості пацієнтів зі збереженням рентгенологічних ознак патологічних змін у легеневій тканині на 8 % ($p < 0,05$) через 1 місяць після одужання, на 26,1 % ($p < 0,001$) – через 3 місяці і на 64,8 % ($p < 0,001$) – через 6 місяців. Водночас, більш ніж у чверті (27,3 %) хворих через рік після перенесеної НПТП зберігались зміни на рентгенограмі через формування фібротичних змін на місці локалізації запального процесу.

Встановлено достовірну різницю у збереженні залишкових змін на рентгенограмі протягом 6 і 12 місяців після перенесеної хвороби між групами спостереження – у ці терміни зміни реєструвались у 51,5 % і 39,4 % пацієнтів 1-ї групи проти 25,5 % і 20,0 % випадків у 2-й групі ($p < 0,05$).

Тобто, у пацієнтів 2-ї групи нормалізація показників рентгенологічної картини відбувалась швидше.

Збереження змін в легеневій тканині за даними рентгенографічного дослідження протягом 6 і 12 місяців після НПТП достовірно залежало від віку ($r_s = 0,270$; $p < 0,05$ і $r_s = 0,260$; $p < 0,05$) і статі ($r_s = 0,248$; $p < 0,05$ і $r_s = 0,232$; $p < 0,05$) пацієнтів. Тобто у чоловіків достовірно частіше виявляються фіброзні зміни на рентгенограмах, ніж у жінок: через 6 місяців – 47,6 % проти 23,9 %; через 12 місяців – 38,1 % проти 17,4 % ($p < 0,05$).

Крім віку і статі, наявність рентгенологічних ознак змін у легенях через 6 і 12 місяців після клінічного одужання достовірно корелювала з такими клініко-лабораторними показниками запального процесу у легенях як: ступінь ЛН ($r_s = 0,494$; $p < 0,001$ і $r_s = 0,373$; $p < 0,001$), тяжкість стану хворого за шкалою SMRT-CO ($r_s = 0,549$; $p < 0,001$ і $r_s = 0,312$; $p < 0,01$), відсоток паличкоядерних нейтрофілів ($r_s = 0,319$; $p < 0,01$ і $r_s = 0,241$; $p < 0,05$) та лімфоцитів ($r_s = -0,472$; $p < 0,001$ і $r_s = -0,259$; $p < 0,05$), рівень сатурації кисню ($r_s = -0,465$; $p < 0,001$ і $r_s = -0,307$; $p < 0,01$), СРБ ($r_s = 0,518$; $p < 0,001$ і $r_s = 0,297$; $p < 0,05$) і TGF β ($r_s = 0,276$; $p < 0,01$ і $r_s = 0,229$; $p < 0,05$) у фазу розпалу захворювання, а також наявність порушень ФЗД за даними спірометрії через 3 місяці після перенесеної НПТП ($r_s = 0,416$; $p < 0,001$ і $r_s = 0,349$; $p < 0,001$). Слід відзначити, що високий рівень С-реактивного протеїну у крові хворих на момент госпіталізації та маркера фіброзу TGF β можна вважати факторами ризику розвитку віддалених наслідків перенесеної НПТП ($p < 0,05$), та в поєднанні з іншими критеріями можуть слугувати маркерами по прогнозуванню останніх.

Отримані дані кореляційного і ROC-аналізу стали основою для розробки оціночних таблиць для прогнозування наявності порушень на рентгенограмі у хворих, що перенесли НПТП, через 6 і 12 місяців після клінічного одужання. При цьому перші місця серед показників, що визначають ступінь ризику збереження змін у легеневій тканині за даними

рентгенологічного дослідження через півроку після одужання, за показником інформативності Кульбака посідали: рівень СРБ у фазу розпалу захворювання > 87 мг/л ($I = 1,88$), ЧДР > 23 за 1 хв. ($I = 1,28$), кількість лімфоцитів ≤ 14 % ($I = 1,17$) і рівень сатурації кисню ≤ 94 % ($I = 1,05$). Найбільш інформативними факторами, що вказували на високий ризик формування фіброзних змін у легенях хворих, які перенесли НПТП, виявились: старший вік пацієнтів ($I = 1,18$), неодноразові випадки захворювання на пневмонію в анамнезі ($I = 0,98$), рівень сатурації кисню ≤ 90 % на початку захворювання ($I = 0,89$), збереження порушень ФЗД через 3 місяці після клінічного одужання ($I = 0,73$).

Таким чином, розроблені оціночні таблиці і модель логістичної регресії дозволяють спрогнозувати можливий розвиток віддалених фибротических змін в легенях на підставі даних, отриманих при госпіталізації, з точністю 90,9 % (95 % ДІ: 84,9 – 96,9 %).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової задачі пульмонології – розробка моделі прогнозування віддалених наслідків у хворих на НПТП на основі вивчення особливостей їх клініко-лабораторного і функціонального статусу в процесі річного спостереження.

1. Доведено варіативність характеристик розвитку негоспітальної пневмонії тяжкого перебігу в залежності від статі пацієнтів. Особи чоловічої статі переважно в старшій віковій групі мають вірогідно більш важкий перебіг негоспітальної пневмонії, суб'єктивна значущість скарг яких щодо задишки та важкості легеневої недостатності мають більш інтенсивний характер, що корелює зі змінами показників функції зовнішнього дихання при спірометрії і супроводжується вірогідно більш високим рівнем запальних маркерів при обстеженні, що призводить до збереження значного відсотка залишкових змін. До факторів тяжкості перебігу НП також належать тривале самолікування та пізні звернення за кваліфікованою допомогою.

2. Порушення функції зовнішнього дихання реєструються у 75 % хворих з негоспітальною пневмонією тяжкого перебігу, переважно у пацієнтів 1-ї групи (90,9 % проти 65,5 % випадків у 2-й групі; $p < 0,01$) та чоловіків (88,1 % проти 63,0 % у жінок; $p < 0,01$), що прямо корелює з самооцінкою хворими тяжкості свого стану ($r_s = 0,329$, $p < 0,05$). В структурі тяжкості порушень ФЗД за рестриктивним типом у пацієнтів обох груп переважають зміни помірного ступеню вираженості (82,4 % і 65,0 % в 1-ї і 2-ї групах, відповідно), в той час як при обструктивному типі порушень зміни ФЗД у пацієнтів 1-ї групи здебільшого є значними і різкими (61,5 % і 31,2 %; $p < 0,05$).

3. Збереження патологічних змін ФЗД через 1, 3, 6, 12 місяців від моменту виписки з лікарні відповідно склало 59,1 %, 31,8 %, 15,9 % і 5,7 %, з найкращою динамікою у пацієнтів 2-ї групи, жіночої статі та при рестриктивному характері змін ФЗД. Факторами, що можуть вказувати на

збереження порушень ФЗД понад 6 місяців є: тривалість самолікування до госпіталізації, вираженість нейтрофільного зсуву вліво, висока ЧДР, тривалість лихоманки і збереження кашлю з мокротинням під час захворювання ($p < 0,05$).

4. Частота збереження рентгенологічних ознак змін у легенях пацієнтів з негоспітальною пневмонією тяжкого перебігу становить 92,0 % через 1 місяць після одужання, 73,9 % – через 3 місяці, 35,2 % – через 6 місяців, а розвиток фіброзу легень через 12 місяців після перенесеного захворювання діагностується у 27,3 % випадків. Нормалізація показників рентгенологічної картини протягом 6 і 12 місяців після перенесеної хвороби відбувається повільніше ($p < 0,05$) у пацієнтів 1-ї групи, чоловічої статі і віком старше за 60 років. Факторами, що прямо корелюють з тривалим відновленням рентгенологічної картини та ризиком формування фібротичних змін ($p < 0,05$) є: виразність легеневої недостатності, рівні ферменту TGF β і СРБ на момент госпіталізації, збереження змін ФЗД понад 3 місяців та наявність і тривалість кашлю з виділенням слизово-гнійного мокротиння понад 10 діб від початку захворювання.

5. Доведено прогностичну значимість рівню ферменту TGF β та СРБ для прогнозування формування віддалених патологічних змін легеневої тканини хворих на НПТП через 6 місяців та 1 рік після видужання. До групи ризику відносяться пацієнти з підвищенням рівню ферменту TGF β понад 21000 пг/мл та підвищенням рівню СРБ понад 87 мг/л на момент захворювання.

6. Розроблені оціночні таблиці і математичні моделі дозволяють за клініко-анамнестичними і лабораторними показниками, отриманими у хворих при госпіталізації, а також за даними спірографічного дослідження через 3 місяця після одужання, прогнозувати можливий розвиток віддалених рентгенологічних (фібротичних) змін в легенях через 6 місяців і 12 місяців після клінічного одужання з точністю 90,9 % (95 % ДІ: 84,9 – 96,9 %).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнтам з НПТП доцільним є призначення рентгенологічного контролю не раніше ніж через 1 місяць після захворювання, незважаючи на нормалізацію клініко-функціонального статусу хворих на НПТП в середньому на 10-14 добу.

2. На етапі видужання після НПТП до групи високого ризику тривалого збереження патологічних змін ФЗД та формування віддалених наслідків НПТП слід відносити пацієнтів з вираженим (понад 10 %) нейтрофільним зсувом вліво під час госпіталізації, значною ЧДР при госпіталізації, тривалою лихоманкою, тривалим збереження кашлю під час захворювання, з тривалою госпіталізацією (понад 19 діб за медичними потребами), виразною легеневою недостатністю, збереженням змін ФЗД понад 3 міс, особливо у пацієнтів чоловічої статі та старшого віку.

3. Пацієнти з підвищенням рівню ферменту TGF β понад 21000 пг/мл та підвищенням рівню СРБ понад 87 мг/л на момент захворювання мають бути включені до групи високого ризику щодо можливого формування фібротичних змін у легенях та підлягати динамічному нагляду та проведенню програми профілактичних заходів.

4. Для оцінки ризику формування віддалених наслідків у хворих з НПТП і можливості прогнозування таких можливо використовувати надані прості оціночні таблиці.

5. Для лікарів первинної допомоги та сімейних лікарів слід пам'ятати про можливість збереження змін ФЗД та змін на рентгенограмі тривалістю до року після перенесеної НПТП та враховувати це при оцінці стану здоров'я пацієнта, а також в подальшому при повторному виникненні захворювань бронхо-легеневої системи.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авдеев С. Н. С-реактивный белок – новый или старый маркер бронхолегочных инфекций? [Текст] / С. Н. Авдеев, Г.Е. Баймаканова // Пульмонология и аллергология. – 2008. - №4. – С.26-32
2. Авдеев С. Н. Тяжелая внебольничная пневмония [Текст] / С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9. – № 5. – С. 1–11.
3. Аверьянов А. В. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии тяжелого течения [Текст] / А. В. Аверьянов // Участковый терапевт. – 2008. – №4 – С. 2–3.
4. Аверьянов А. В. Современные принципы ведения больных с тяжелой внебольничной пневмонией / А. В. Аверьянов // Consilium medicum. – 2009. – №1. – С. 6–9.
5. Азнабаева Л. Ф. Иммунологические особенности у больных с тяжелой формой внебольничной пневмонии и их прогностическая значимость [Текст] / Л. Ф. Азнабаева, В. И. Никуличева, Л. С. Козырева // Цитокины и воспаление. – 2010. – № 2. – С. 71–73
6. Вельков В. В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в диагностике критических состояний [Текст] / В. В. Вельков. – Пущино, 2009. – 60 с.
7. Вельков В. В. С-реактивный белок – «золотой маркер», многозначительный и незаменимый [Текст] / В. В. Вельков // Кардиолог. – 2006. – №2. – С. 69–80.
8. Верткин А. Л. Оптимизация эмпирической терапии внебольничной пневмонии у больных пожилого и старческого возраста [Текст] / А. Л. Верткин, Е. А. Прохорович, Л. С. Намазова // Русский Медицинский Журнал. – 2002. – №16. – С. 19–21.
9. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике у взрослых [Текст] / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Л. С. Страчунский. – М.: Атмосфера, 2006. – 462 с.

10. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей [Текст] / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Р. С. Козлов. – Москва, 2010. – 146 с.
11. Вовк Е. И. Внебольничная пневмония в начале XXI века: плата за жизнь в большом городе [Текст] / Е. И. Вовк, А. Л. Верткин // Лечащий врач. – 2008. – № 8. – С. 5–8.
12. Дворецкий Л. И. Рациональная антибактериальная терапия пневмоний у пожилых [Текст] / Л. И. Дворецкий // Лечащий врач. – 2002. – № 10. – С. 5–9.
13. Демографічна ситуація в Україні в січні – квітні 2013 року [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ_new1/2013/dem0413.pdf.
14. Дзюблик, О. Я. Ефективність та безпечність антибактеріальної терапії хворих на негоспітальну пневмонію хворих з нетяжким перебігом [Текст] / О. Я. Дзюблик, О. О. Мухін // Український пульмонологічний журнал.– No 1. – 2005. – С. 21–24.
15. Діагностика, клінічна класифікація та лікування хронічного обструктивного захворювання легень (Методичні рекомендації) [Текст] / Ю.І. Фещенко, Л.О. Яшина, А.М. Туманов, В.І. Ігнат'єва. – К., 2007. – 25 с.,
16. Европейское руководство по клинической оценке противомикробных лекарственных средств. Смоленск: Амипресс, 1996. 320 с.
17. Зайцев А.А. Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии. [Текст] / А.А. Зайцев, Ю.В.Овчинников, Т.В.Кондратьева// Consilium Medicum. . – 2014. - № 11. – С.36-41
18. Зильбер, А.П. Этюды респираторной медицины [Текст] / А.П. Зильбер. М.// Мед-пресс-информ - 2007. - 792 с.
19. Інструкція про негоспітальну пневмонію у дорослих: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія: Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р. – Київ, 2003. – 140 с.
20. Інструментальні методи дослідження функції зовнішнього дихання при захворюваннях бронхо-легеневої системи [Текст] / Ю.М. Мостовий,

Т.В. Константинович-Чічерельо, О.М. Колошко, Л.В.Распутіна.// методичні рекомендації. – Вінниця, 2000. – 36 с.

21. Клемент, Р. Ф. Функционально-диагностические исследования в пульмонологии. Методические рекомендации [Текст] / Р. Ф. Клемент, Н. А. Зильбер. –СПб., 1993. –47 с.
22. Клягін, В. Я. Особливості діагностики і лікування вірусно-бактеріальної негоспітальної пневмонії у хворих III клінічної групи [Текст] : автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.27 / Клягін Всеволод Ярославович. – К. : ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Академії медичних наук України», 2014. – 20 с.
23. Козлов В. К. Сепсис, тяжелый сепсис, септический шок как смысловые и клинические категории (общая методология диагностики) [Текст] / В. К. Козлов // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – № 2 (13). – С. 39–50.
24. Козлов В. К. Сепсис: патогенез тяжелого сепсиса. Роль дисфункции иммунной системы [Текст] / В. К. Козлов // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – № 6 (17). – С. 16–22.
25. Козлов В. К. Современная концепция сепсиса. Основные понятия и определения / В. К. Козлов // Здоров'я України. – 2007. – № 2. – С. 3–4.
26. Комплексная вакцинопрофилактика гриппа и внебольничных пневмоний у военнослужащих [Электронный ресурс] / В. В. Рихтер, Режим доступа: <http://medi.ru/doc/15b3206.htm>.
27. Крылов А. А. Анализ летальных исходов и пути улучшения диагностики и лечения острых пневмоний [Текст] / А. А. Крылов, Е. Г. Шацкая // Клиническая медицина. – 1995. – № 2. – С. 26–29.
28. Кузьмин А. П. Клинико-иммунологические особенности и прогнозирование тяжелой внебольничной пневмонии у юношей : автореф. ... канд. мед. наук. – Благовещенск, 2009. – 19 с.

29. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2001. – 408 с. – ISBN 966-7632 – 33 – 4
30. Лаптева И. М. Пневмонии тяжелого течения / И. М. Лаптева, В. Л. Крыжановский // Медицинские новости. – 2004. – №10. – С. 15–17.
31. Логунов О.В., Яковлев В.Н., Корытников К.И. // Тер. арх.1984. - № 3. - С. 113-115
32. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов) [Текст] / Ю. І. Фещенко [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 4. – С. 5 – 17.
33. Негоспітальна пневмонія у дорослих: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія : методичні рекомендації [Текст] / Ю. І. Фещенко, О. Я. Дзюблик, В. П. Мельник. – Київ:, 2001. – 56 с.
34. Нейко Є. М. Деякі імунологічні критерії звичайного та затяжного перебігу пневмоній [Текст] / Є. М. Нейко, М. М. Островський // Український пульмонологічний журнал – 2002. – № 2. – С. 32–34.
35. Новиков Ю. К. Диагностика и лечение внебольничных пневмоний [Текст] / Ю. К. Новиков // Consilium medicum. – 2001. – № 1-2. – С. 11–17
36. Новиков Ю. К. Пневмонии: сложные и нерешенные вопросы диагностики и лечения [Текст] / Ю. К. Новиков // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 17. – С. 2–5.
37. Ноников В.Е. Ошибки в диагностике и антибактериальной терапии внебольничных пневмоний [Текст] / В.Е. Ноников // Медицина неотложных состояний. – 2011. – № 5. – С. 13–15.
38. Ноников В. Е. Антибактериальная терапия пневмоний в стационаре [Текст] / В. Е. Ноников // Русский медицинский журнал. – 2001. – №21. – С. 23–25.

39. Нудьга А. Н. Тяжелые пневмонии с фатальным исходом (анализ течения, особенности) [Текст] / А. Н. Нудьга, Е. А. Ковалева, В. А. Галинская // Медицина неотложных состояний. – 2006. – №5(6). – С. 10–16.
40. Перцева Т. А. Внегоспитальная пневмония у беременных в условиях эпидемии гриппа 2001 [Текст] / Т. А. Перцева, В. В. Дмитриченко // Новости медицины и фармации. – 2012. – № 3. – С. 8–11.
41. Перцева Т. О. Клінічні та імунологічні особливості патології нижніх дихальних шляхів в епідемічний період [Текст] / Т. О. Перцева, Т. В. Кіреєва, К. О. Белослудцева // Медичні перспективи. – 2010. – Т.15. – № 2. – С.4–10
42. Перцева Т. О. Маски тяжких пневмоній: алгоритми діагностики та лікування: практичний посібник, затв. ЦМК МОН України [Текст] / Т. О. Перцева, Т. В. Кіреєва, К. О. Белослудцева. – Дніпропетровськ, 2014. – 64 с.
43. Перцева Т. О. Ретроспективний аналіз летальних випадків тяжкої негоспітальної пневмонії: «маски тяжкої пневмонії» [Текст] / Т. О. Перцева, Т. В. Кіреєва, К. О. Белослудцева // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – №2 – С. 26–30.
44. Перцева Т. О. Роль маркерів системного запалення (прокальцитоніну та С-реактивного протеїну) в диференціальній діагностиці тяжких негоспітальних пневмоній [Текст] / Т. О. Перцева, Т. В. Кіреєва, К. О. Белослудцева // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 3. – С. 21–24.
45. Перцева Т.А. Основы изучения вентиляционной функции легких: клинко-диагностическое пособие. [Текст] / Перцева Т.А., Конопкина Л.И.// Методич. пособ. для врачей и студентов медицинских вузов. – Днепропетровск: АРТ_ПРЕСС, 2008. – 66с.
46. Перцева, Т. А. Шкалы для оценки тяжести состояния больных внегоспитальной пневмонией [Текст] / Т. А. Перцева, В. В. Дмитриченко // Український пульмонологічний журнал. -2013. – No 1. – С. 24 – 30.

47. Перцева, Т. О. Індивідуалізація антибактеріальної терапії тяжкої негоспітальної пневмонії з урахуванням системного запалення та імунного статусу [Текст] / Т. О. Перцева, К. О. Белослудцева // Медичні Перспективи. – 2013. – №2. – С. 25 – 31.
48. Показники здоров'я населення та використаних ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2008 – 2009 роки / під ред. З. М. Митника. – К. : [б. в.], 2010. – 329 с.
49. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2008–2011 рр. [Текст] / Національна академія медичних наук України. Центр медичної статистики України МОЗ України. – Київ, 2012. – 5 с.
50. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного профілю в Україні за 2008 – 2014 рр. [Текст] / Національна академія медичних наук України. Центр медичної статистики України МОЗ України. Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського АМН України». – м. Київ –2014 р.
51. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2006–2007 [Текст] / під ред. Ю. І. Фещенко. – Київ : [б. в.], 2008. – 47 с.
52. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» : Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. – Київ, 2007. – 146 с.
53. Пустоветова М. Г. Молекулярно-клеточные механизмы развития фиброза легких и спонтанного пневмоторакса [Текст] / Пустоветова М.Г., Чикинев Ю. В.// БЮЛЛЕТЕНЬ СО РАМН. – 2014. – Т.34. - №5. – С 17-21

54. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] / О. Ю. Реброва – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
55. Руднов, В. А. Сравнительный анализ информационной значимости шкал для оценки тяжести состояния больных с внебольничной пневмонией, госпитализированных в ОРИТ [Текст] / В. А. Руднов, А. А. Фесенко, А. В. Дрозд // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия – 2007. – Т. 9. – № 4. – С. 330 – 337.
56. Сильвестров В.П. Острые бактериальные пневмонии. [Текст] / Сильвестров В.П.// Рус. мед. журн. – 2001. – № 5. – С.27-30.
57. Симонов С. С. Негоспитальная пневмония: классификация, диагностика, лечение [Текст] / С. С. Симонов // Український медичний часопис. – 2011. – №2 (82). – С. 82–85.
58. Синопальников А. И. Новые рекомендации по ведению взрослых пациентов с внебольничной пневмонией: диагностика, оценка степени тяжести, антибактериальная терапия, профилактика (По материалам рекомендаций Американского торакального общества, 2001 г.) [Текст] / А. И. Синопальников, Л. С. Страчунский, О. В. Сивая // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2001. – Т.3. – № 4. – С. 355–370.
59. Трудная пневмония: пособие для врачей : Под ред. А. И. Синопальникова, А. А. Зайцева. – Москва, 2010 – 56 с.
60. Утешев Д. Б. Клиническая оценка критериев госпитализации и лечения больных пожилого возраста [Текст] / Д. Б. Утешев, А. К. Чуганова, Д. В. Иванов. // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 4. – С. 55–57.
61. Федосеенко, М. В. Перспектива вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции [Текст] / М. В. Федосеенко // Русский мед. журнал. – 2009. – № 1. – С. 36–41.
62. Фещенко Ю.І. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних

- настанов) [Текст] / Ю.І. Фещенко, О.А. Голубовська, К.А. Гончаров, О.Я. Дзюблик // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 1. – С. 5
63. Фещенко Ю. І. Клінічні настанови з діагностики і лікування пацієнтів із негоспітальною пневмонією [Текст] / Ю. І. Фещенко, О. Я. Дзюблик // Здоров'я України. – 2011. – № 20 (273). – С. 29–30.
 64. Фещенко Ю. І. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов) / Ю. І. Фещенко, О. Я. Дзюблик [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 4. – С. 5–17.
 65. Фещенко Ю. І. Сучасні принципи діагностики та лікування негоспітальних пневмоній [Текст] / Ю. І. Фещенко, О. Я. Дзюблик, О. О. Мухін // Мистецтво лікування. – 2003. – № 5. – С. 12–18.
 66. Фещенко, Ю. И. Национальные рекомендации по диагностике и лечению внебольничной пневмонии [Текст] / Ю. И. Фещенко, А. Я. Дзюблик // Укр. пульмонологічний журнал. – 2008. – № 3. – С. 59–62.
 67. Фещенко, Ю. И. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов дыхания [Текст] / под ред. Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшиной // Справочник врача Пульмонолог-фтизиатр. – К. : Доктор–Медиа, 2007. – 430с.
 68. Чучалин А.Г. Пневмония. [Текст] /Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Ченеховская Н.Е. //М.: Экономика и информатика. -2002. –480 с.
 69. Чучалин А. Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практическое пособие по диагностике, лечению и профилактике [Текст] / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников // Consilium medicum. – Т. 5. – № 4. – 2003. – С.16–19.
 70. Чучалин А. Г. Диагностика и лечение пневмоний с позиций медицины доказательств / А. Г. Чучалин, А. Н. Цой, В. В. Архипов // Consilium Medicum – 2002. – Т.04. – №12. – С. 620–644.
 71. Чучалин, А. Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей [Текст] / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Р. С. Козлов, И. Е. Тюрин, С. А. Рачина. – М. : М-Вести, 2010. – 84 с

72. Шаповалова, Т. Г. Клиническая характеристика внебольничных пневмоний у военнослужащих вакцинированных пневмококковой вакциной [Текст] / Т. Г. Шаповалова, И. М. Борисов, П. Е. Крайнюков [и др.] // Пульмонология. – 2012. – № 2. – С. 78-81.
73. Юдина Л. В. Анализ причин смертности от внебольничной пневмонии в г. Киеве / Л. В. Юдина, Н. И. Демин, Ю. В. Рачко // Здоров'я України. – 2005. – № 1–2. – С. 3.
74. Agapakis D. Coagulation and inflammation biomarkers may help predict the severity of community-acquired pneumonia [Text] / D Agapakis, D Tsantilas et al. // Respirology. – 2010. - № 15 (5). – P. 796–803
75. Almirall J. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. [Text] / J. Almirall, I Bolívar, P Toran et al. // Chest. – 2004. - № 125. - P. 1335–42.
76. Almirall J. Prognostic factors of pneumonia requiring admission to the intensive care unit / J. Almirall, E. Mesalles, J. Klamburg // Chest. – 1995. – Vol. 107. – P. 511–516.
77. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis / Critical Care & Emergency Medicine. – 1992. – Vol. 20 (6). – P. 864–874
78. American Thoracic Society. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: Diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2001. – Vol. 163. – P. 1730–1754.
79. ATS/ERS Task Force: Standardization Of Lung Function Testing. Interpretative strategies for lung function tests / R. Pellegrino, G. Viegi, V. Brusasco, R.O. Crapo [et al.] // Eur. Respir. J. – 2005. –Vol. 26. – P. 948–968

80. Bariffi F. Epidemiology of lower respiratory tract infections [Text] / F. Bariffi, A. Sanduzzi, A. Ponticiella // Journal of Chemotherapy. – 1995. – Vol. 7(4). – P. 263–276.
81. Bartlett J. G. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America: practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia [Text] / J. G. Bartlett, S. F. Dowell, L. A. Mandell // Clinical Infectious Diseases. – 2000. – Vol. 31. – P. 347–382.
82. Bartram U. The Role of Transforming Growth Factor b in Lung Development and Disease [Text]/ Bartram U., Speer C.P // Chest. — 2004. — Vol. 125. — P. 754-765.
83. Bauer T. T. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia [Text] / T. T. Bauer, S. Ewig, R. Marre // Journal of Medical Internet Research. – 2006. – Vol. 260 (1). – P. 93.
84. Bielosludtseva K. "Masks" of severe pneumonia (retrospective analysis of letal severe community-acquired pneumonia (sCAP)) [Text] / K. Bielosludtseva, O. Bielosludtsev, O. Nazarenko // European respiratory society : Materials of annual congress, 07–11 Seprember, 2013. – Barcelona, 2013. – P. 2716.
85. Biomarkers improve mortali ty prediction by prognostic scales in community - acquired pneumonia [Text] / R. Menendez [et al.] // Thorax. – 2009. – Vol 64. – P 587 – 591.
86. Birnbaumer D. M. SMART-COP: A Better Pneumonia Stratification Score? [Text] / D. M. Birnbaumer // Journal Watch Emergency Medicine. – 2008. – Vol. 1. – P. 375.
87. Bonafede M. M. Incidence and cost of CAP in a large working-age population [Text] / M. M. Bonafede, J. A. Suaya, K. L. Wilson // The American journal of managed care. – 2012. – Vol. 18 (7). – P. 380–387.
88. British Thoracic Society. British Thoracic Society guidelines for the management of community–acquired pneumonia in adults. - Thorax.- 2001. - 56 (suppl. IV): iv1–iv64.

89. Camoretti-Mercado J. Transforming Growth factor β 1 and disorders of the lung [Text] / Camoretti-Mercado J., B., Solway // Cell Biochem. Biophys. – 2005. – Vol. 43. – P. 131-148.
90. Chalmers J. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. [Text] / Chalmers J , Singanayagam A, Hill A. Am J// Med. - 2008. - №121. – P. 219–25.
91. Chalmers, J. D. C - reactive protein is an independent predictor of severity in community -acquired pneumonia [Text] / J. D. Chalmers, A. Singanayagam, A. T. Hill //Am J Med. – 2008. –Vol. 121. – P. 219 – 225.
92. Christ-Crain M. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial [Text] / M. Christ-Crain, D. Jaccard-Stolz, R. Bingisser // Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 600–607
93. Coelho L. Usefulness of C-reactive protein in monitoring the severe community-acquired pneumonia clinical course. [Text] / Coelho L., Póvoa P, Almeida E et al.// Crit Care. - 2007. - №11 (4). – C. 92.
94. Community acquired pneumonia. New guidelines of the Spanish Society of Chest Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR) [Text] / R. Menéndez, A. Torres, J. Aspa [et al.] // Arch. Bronconeumol. – 2010. – Vol. 46 (10). – P. 543-458.
95. Donowitz G. R. Acute pneumoniae [Text] / G. R. Donowitz, G. L. Mandell // Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th edition. – 2000. – P. 717–743.
96. Dremsizov T. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course? [Text] / T. Dremsizov, G. Clermont, J. A. Kellum // Chest. – 2006. – Vol. 129(4). – P. 968–78.
97. Dumont N. Targeting the TGF beta signaling network in human neoplasia. [Text]/ Dumont N, Arteaga C L// Cancer Cell. - 2003. - № 3. – P. 531–536.
98. España P. Population Study of Pneumonia (PSoP) Group. Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired

- pneumonia. [Text] / España P., Capelastegui A, Bilbao A et al.// Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2012. - № 31 (12). – С. 3397–405
99. European Lung White Book, 2003. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.ersnet.org>
 100. Ewig S. Prognostic analysis and predictive rule for outcome of hospital-treated community-acquired pneumonia [Text] / S. Ewig, T. Bauer, E. Hasper // The European Respiratory Journal. – 1995. – Vol. 8. – P. 392–397.
 101. Ewig S. Severity assessment in community-acquired pneumonia [Text] / S. Ewig, H. Schafer // European Respiratory Journal. – 2000. – Vol. 16 – P. 1193–1201.
 102. Ferguson H.E. Electrophilic peroxisome proliferator-activated receptor- γ ligands have potent antifibrotic effects in human lung fibroblasts. [Text]/ Ferguson H.E., Kulkarni A., Lehmann G.M. et al.// Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. - 2009. - №41 (6). – P. 722–730.
 103. Ferraro M. J. Emerging pathogens and resistance patterns in lower respiratory tract infections: focus on community-acquired pneumonia [Text] / M. J. Ferraro // Hospital medicine. – 1997. – Vol. 33. – P. 5–9.
 104. Fine M.J. A prediction rule to identify low-risk patients with community acquired-pneumonia [Text] / M.J. Fine // The New England Journal of Medicine. – 1997. – Vol. 336. – P. 243–250.
 105. Fine M.J. Prognosis and outcome of patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis [Text] / M.J. Fine, M.A. Smith, C.A. Carson // The Journal of the American Medical Association. – 1996. – Vol. 275. – P. 134–141.
 106. Fine M. J. Community-acquired pneumonia in adults: Risk stratification and the decision to admit [Text] / M. J. Fine, L. J. Hough, A. R. Medsger // Archives of Internal Medicine. – 1997. – Vol. 157 (1). – P. 36.
 107. Fukuyama H. Validation of Scoring Systems for Predicting Severe Community-Acquired Pneumonia [Text] / H. Fukuyama, T. Ishida, H. Tachibana // Internal Medicine. – 2011. – Vol. 50. – P.1917–1922.

108. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of 138 Disease Study 2010 [Text] / R. Lozano [et al.] // Lancet. – 2012 Dec. 15;380(9859):2095 - 128. 33,51
109. Gu H. Crosstalk between TGF- β 1 and complement activation augments epithelial injury in pulmonary fibrosis [Text] / Gu H., Mickler E.A., Cummings O.W. et al. // FASEB J. - 2014. - doi: 10.1096/fj.13-247650.
110. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America [Text] / R. P. Dellinger [et al.] // Critical Care Medicine. – 2008 – Vol. 36 (1). – P. 296–327.
111. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy / M. S. Niederman [et al.] // The American review of respiratory disease. – 1993. – Vol. 148. – P. 1418–1426.
112. Hedlund J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis [Text] / J. Hedlund, L. O. Hansson // Infection. – 2000. – P. 68–73.
113. Hedlund J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis [Text] / J. Hedlund, L. O. Hansson // Infection. – 2000. – Vol. 28. – P. 68–73.
114. Hohenthal U. Utility of C-reactive protein in assessing the disease severity and complications of community-acquired pneumonia. [Text] / Hohenthal U, Hurme S et al. // Clin Microbiol Infect. – 2009. - №15 (11). – C. 1026–32.
115. Impact of the pneumococcal vaccine on long-term morbidity and mortality of adults at high risk for pneumoniae [Text] / J. Johnstone, D.Eurich, J. Minhas, T. Marrie // Clin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 51 (1). – P. 15-22.
116. Jochen W. Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial [Text] / W.Jochen, L. Cals [et al.] // BMJ. – 2009. – P. 338.

117. Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections [Text] / M. Woodhead [et al.] // Clin Microbiol Infect. – 2011. – Vol.17 Suppl 6. – P. E1-59
118. Kolditz, M. Management - based risk prediction in community - acquired pneumonia by scores and biomarkers [Text] / M. Kolditz, S. Ewig, G. Höffken // Eur Respir J. – 2013. – Vol. 41(4). – P. 974 – 84.
119. Lobo S. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. [Text] / Lobo S., Lobo F, Bota D et al.// Chest . – 2003. - №123. – C. 2043–9.
120. MacDuff A. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society pleural disease guideline [Text] / MacDuff A., Arnold A., Harvey J.// Thorax. - 2010. - № 65. - P18–31.
121. Mandell A. Severe Community-Acquired Pneumonia (CAP) and the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society CAP Guidelines Prediction Rule: Validated or Not Lionel [Text] / A. Mandell // Clinical Infectious Diseases. – 2007. – Vol. 48. – P. 386–388.
122. Mandell L.A. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults [Text] / L.A. Mandell, R.G. Wunderink, A. Anzueto // Clinical Infectious Diseases. – 2007. – Vol. 44. – P. 27–72.
123. Mandell L. A. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults [Text] / L. A. Mandell, J. G. Bartlett, S. F. Dowell // Clinical Infectious Diseases. – 2003. – Vol. 37. – P. 1405–1433.
124. Massague J. TGFbeta signalling in context. [Text] / Massague J //Nat Rev Mol Cell Biol. – 2012. - №13. – P. 616–630.
125. McKarns S. Concentration-depended bifunctional effect of TGFbeta 1 on immunoglobulin production: a role Smad3 in IgA production in vitro [Text] /

- McKarns S., Letterio J., Kaminski N. // *Int. Immunofarmacol.* – 2003. – Vol. 3. – P. 1761-1774.
126. Meltzer E. B. Idiopathic pulmonary fibrosis [Text] / E. B. Meltzer, P. W. Noble // *Orphanet J. Rare Dis.* [serial on the Internet]. — 2008. — Vol. 3. — P. 8.
127. Ménendez R. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. [Text] / Ménendez R., Martínez R et al // *Thorax.* – 2009. – №64 (7). – C 587–91.
128. Miller M.R. ATS-ERS taskforce: Standardization of Lung Function Testing. Standardization of spirometry [Text] / M.R Miller., J. Hankinson, V. Brusasco, F. Burgos [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 319–338.
129. Mira J-P. The role of biomarkers in community-acquired pneumonia: predicting mortality and response to adjunctive therapy [Text] / Mira J-P, e Max A, Burgel P-R. // *Critical Care.* – 2008. - №12 (Suppl. 6). – P. 1–7
130. Mollura D. J. Imaging findings in a fatal case of pandemic swine-origin influenza A (H1N1) [Text] / D. J. Mollura, D. S. Asnis, R. S. Crupi // *American Journal of Roentgenology.* – 2009. – Vol. 193 (6). – P. 1500–1503.
131. Muller B Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. [Text] / Muller B, Harbarth S, Stolz D et al. // *BMC Infect Dis.* - 2007. - №7.- 10. doi: 10.1186/1471-2334. - P.7-10
132. Niederman M. S. Community-acquired pneumonia: management controversies, part 1; practical recommendations from the latest guidelines [Text] / M. S. Niederman. // *European journal of respiratory diseases.* – 2002. – Vol. 23. – P. 10–17.
133. Niederman M. S. The cost of treating community-acquired pneumonia. [Text] / M. S. Niederman, J. I. McCombs, A. N. Unger // *Clinical Therapia.* – 1998. – Vol. 20. – P. 820–837.
134. Ortqvist, A. Treatment of community - acquired lower respiratory tract infections in adults [Text] / A. Ortqvist // *Eur Respir J Suppl.* – 2002. – Vol. 36. – P. 40 – 53.

135. Patrick G. P. SMART-COP: A Tool for Predicting the Need for Intensive Respiratory or Vasopressor Support in Community-Acquired Pneumonia [Text] / G. P. Patrick, R. Wolfe, M. Whitby // *Clinical Infectious Diseases*. – 2008. – Vol. 47 (3). – P. 375–384.
136. Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines [Text] / S. Black, J. Eskola, C. Whitney // *Vaccines* 5th ed. Philadelphia : Saunders Elsevier, 2008. – P. 531-567.
137. Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009 [Text] / W. S. Lim [et al.] // *Thorax*. – 2009. – Vol. 64 Suppl 3. – P. 1 – 55.
138. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book [Text] / G. J. Gibson, R. Loddenkemper, B. Lundbäck, Y. Sibille // *Eur Respir J*. – 2013. – Vol. 2(3). – P. 559 – 63.
139. Respiratory Tract Infection Clinical Trials from 2007 - 2012: A Systematic Review of ClinicalTrials.gov [Text] / M. Ruopp // *Ann Am Thorac Soc*. – 2015. – Vol. 11. – P. 1852 – 63
140. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review [Text] / A. Torres, W. E. Peetermans, G. Viegi, F. Blasi // *Thorax*. – 2013 Nov. – Vol. 68(11). – P. 1057 - 65.
141. Schuetz P. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections [Text] / P. Schuetz, M. Christ-Crain, B. Muller // *Current Opinion in Critical Care*. – 2007. – Vol. 13 (5) – P. 578–585.
142. Shi Y. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. [Text] / Shi Y, Massague J // *Cell*. – 2003. - №113. – P. 685–700.
143. Shine B. Solid phase radioimmunoassays for human C-reactive protein. [Text] / Shine B. et al // *Clin Chim Acta*. – 1981. - №117. – C. 13–23.

144. Simon L .Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. [Text] / Simon L, Gauvin F, Amre DK.// Clin Infect Dis. – 2004.- № 39 (2). – P.206–17
145. Simon Z. Diagnostic difficulties caused by a pulmonary infiltrate / Z. Simon, A. Jóna, Z. Miltényi // Orvosi Hetilap. – 2012. – Vol. 153 (27). –P. 1077–1081.
146. Standards for the diagnosis and tratment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 23. – P. 932 – 948
147. The Glasgow Coma Scale: clinical application in Emergency Departments // Emergency Nurse. – 2006. – Vol. 14 (8). – P. 30–35.
148. Tillet W. Serological reaction in pneumonia with a non-protein somatic fraction of Pneumococcus. [Text] / Tillet W. , Francis T. J //Exp Med.- 1930. - № 52. - C. 561–71.
149. Torres A. Biomarkers and community - acquired pneumonia: tailoring management with biological data [Text] / A. Torres, P. Ramirez, B. Montull, S. Menéndez // Respir Crit Care Med. – 2012. – Vol. 3(3). – P. 266 –71.
150. Treatment costs of community-acquired pneumonia in an employed population [Text] / G. Colice, M. Morley, C. Asche [et al.] // Chest. – 2004. – Vol. 125. – P. 2140-45.
151. Vaccines for preventing influenza in healthy adults [Text] / V.Demicheli, D. Rivetti [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews 2003.
152. Validation of SMART-COP: a pneumonia severity assessment tool for predicting with patients will need intensive respiratory or inotropic support (IRIS) [Text] / P. G. P. Charles, [et al.] // 47th ICAAC, Chicago. – 2007. – Abstr.: L1156a.
153. Woodhead M. New guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections [Text] / Woodhead M,. Blasi F, Ewig S et al.// Clin Microbiol Infect. – 2011. - 17 (6). – C. 1–59.
154. Woodhead, M. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections [Text] / M. Woodhead, et al. // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26 (6). – P. 1138-80.

155. Yandiola P.P. Prospective comparison of severity scores for predicting clinically relevant outcomes for patients hospitalized with community-acquired pneumonia [Text] / P.P. Yandiola, A. Capelastegui, J. Quintana // Chest. – 2009. – No 135(6). – P. 1572–1579.
156. Yealy D.M. Effect of increasing the intensity of implementing pneumonia guidelines: a randomized, controlled trial [Text] / D.M. Yealy, T.E. Auble, R.A. Stone // Annals of Internal Medicine. – 2005. – Vol. 143(12). – P. 881.
157. Zhang K. Cytokines and pulmonary fibrosis [Text] / Zhang K., Phan S.H. // Biol Signals. - 1996. - Vol,5(4). - P.232-9.

ДОДАТОК А

Додаток А1

Шкала оцінки стану свідомості Глазго
(The Glasgow Coma Scale, GCS)

Параметр	Бали
Відкривання очей:	
- довільне	4
- як реакція на голос	3
- як реакція на біль	2
- відсутній	1
Мовна реакція:	
- хворий орієнтований, швидко і правильно відповідає на поставлене запитання	5
- хворий дезорієнтований, сплутана мова	4
- словесна окрошка, відповідь за змістом не відповідає запитанню	3
- нечленороздільні звуки у відповідь на задане запитання	2
- відсутність мовлення	1
Рухова реакція:	
- виконання рухів по команді	6
- доцільний рух у відповідь на болюче подразнення (відштовхування)	5
- відсмикування кінцівки у відповідь на болюче подразнення	4
- патологічне згинання у відповідь на болюче подразнення	3
- патологічне розгинання у відповідь на болюче подразнення	2
- відсутність рухів	1

Інтерпретація шкали Glasgow

Бали	Рівень свідомості
15	свідомість ясна
14–13	помірне оглушення
12–11	глибоке оглушення
10–8	сопор
7–6	помірна кома
5–4	глибока кома
3	позамежна кома

Шкала SMART-COP та її інтерпретація SMRT-CO

(P. G. P.Charles і співавт, 2008)

А. Параметри

	Значення показника	Бали
S	Систолічний тиск < 90 мм. рт. ст.	2
M	Мультилобарна інфільтрація на рентгенограмі ОГК	1
A	Вміст альбуміну в плазмі крові < 3,5 г/дл*	1
R	Частота дихання > 25/хв. у віці < 50 років та > 30/хв. у віці > 50 років	1
T	Частота серцевих скорочень > 125/хв	1
C	Порушення свідомості	1
O	Оксигенація: PaO ₂ * < 70 мм рт. ст. чи SpO ₂ < 94% чи PaO ₂ /FiO ₂ < 333 у віці < 50 років PaO ₂ * < 60 мм рт. ст. чи SpO ₂ < 90% чи PaO ₂ /FiO ₂ < 250 у віці > 50 років	2
P	pH* артеріальної крові < 7,35	2
Загальна кількість балів		

Примітка: * не оцінюються в шкалі SMRT-CO

Б. Інтерпретація SMART-COP

Бали	Потреба у респіраторній підтримці та вазопресорах
0-2	Низький ризик
3-4	Середній ризик (1 з 8)
5-6	Високий ризик (1 з 3)
>7	Дуже високий ризик (2 з 3)

В. Інтерпретація SMRT-CO

Бали	Потреба у респіраторній підтримці та вазопресорах
0	Дуже низький ризик
1	Низький ризик (1 з 20)
2	Середній ризик (1 з 10)
3	Високий ризик (1 з 6)
>4	Високий ризик (1 з 3)

Дайте відповідь на наступні питання:

Оцініть виразність прояву за бальною шкалою, де:

- 0 балів** – відсутність симптому,
1 бал – легкий прояв симптому, (легкий)
2 бали – помірний, (середній)
3 бали – виразний, (тяжкий)
4 бали – дуже виразний (дуже тяжкий).

Показник	0	1	2	3	4
Задишка					
Загальна слабкість					
Кашель					
Виділення мокротиння					
Біль у грудній клітці					
Оцініть Ваше загальне самопочуття					

ДОДАТОК В

1. Авраменко І. В. Особенности нарушения функции внешнего дыхания у больных тяжелой негоспитальной пневмонией [Текст] / І. В. Авраменко // Лікарська справа. 2014. № 3-4(1127). С. 66–72. *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Scopus.*
2. Авраменко І. В. Оцінка змін функції зовнішнього дихання у пацієнтів після тяжкої негоспітальної пневмонії в динаміці протягом року [Текст] / І. В. Авраменко // Буковинський медичний вісник. 2016. Т. 20, № 2 (78). С. 9–15. *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Ulrichsweb TM Global Serials Directory.*
3. Перцева Т. О. Гендерные и возрастные особенности течения тяжелой негоспитальной пневмонии у больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией [Текст] / Т. О. Перцева, І. В. Авраменко // Український пульмонологічний журнал. 2015. № 1. С. 35–39. *(Пошукач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку). Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus TM*
4. Авраменко І. В. Особливості клінічного перебігу тяжкої негоспітальної пневмонії [Текст] / І. В. Авраменко // Медичні перспективи. 2015. Т. XX. № 2. С. 47–53. *Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Index Copernicus, Google Scholar.*
5. Avramenko I. Особенности распространенности и течения негоспитальной пневмонии [Текст] / I. Avramenko // ScienceRise. Medical Science. 2017. №5 (13). Р. 47–51. *Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Index Copernicus TM, РИНЦ.*
6. Перцева Т. О. Особливості лабораторних показників перебігу тяжкої негоспітальної пневмонії у пацієнтів [Текст]/ Т. О. Перцева, І. В. Авраменко// Медичні перспективи. 2017. Т. XXII. № 2. С. 24–31.

(Пошукач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку). Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах *Index Copernicus*, *Google Scholar*.

7. Авраменко І. В. Нарушение функции внешнего дыхания у пациентов с тяжелой негоспитальной пневмонией / І. В. Авраменко// Наука. Инновации. Прогресс: матеріали XXIX Міжнародної науково-практичної конференції. – Чернівці, 29-30 листопада 2015 р. : тези доп. – С.23-25.

8. Авраменко І. В. Прогнозування збереження патологічних змін на рентгенограмі (формування фіброзу) після перенесеної тяжкої негоспітальної пневмонії / І. В. Авраменко// Проблеми і перспективи практичної реалізації: матеріали XXXVI Міжнародної науково-практичної конференції. – Чернівці, 15-16 березня 2016 р. : тези доп. – С.24-29

9. Авраменко І. В. Оцінка віддалених рентгенологічних наслідків у хворих, що перенесли тяжку негоспітальну пневмонію / І. В. Авраменко// Терапевтичні читання: Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів: Збірник тез. – Івано-Франківськ, Яремче, 6-7 жовтня 2016р. : тези доп. – С.3-4

10. Авраменко І. В. Оцінка рентгенологічних змін у пацієнтів після тяжкої негоспітальної пневмонії в динаміці протягом року / І. В. Авраменко // Актуальні питання внутрішньої медицини: тези наукових доповідей науково-практичної конференції. – м. Дніпропетровськ, 18–19 травня 2016 р. – Дніпропетровськ, 2016.: тези доп. – С. 153.

11. Авраменко І. В. Діагностична цінність маркеру TGF β у пацієнтів, що перенесли тяжку негоспітальну пневмонію / І. В. Авраменко// Актуальні питання внутрішньої медицини : Тези наукових доповідей науково-практичної конференції. – м. Дніпропетровськ, 18–19 травня 2017 р. – Дніпропетровськ, 2017. : тези доп. – С. 172.

ДОДАТОК С



**Акт впровадження
інновації в медичну практику**

1. **Назва пропозиції:** удосконалення діагностики та визначення прогнозу щодо збереження патологічних змін на рентгенограмі після перенесеної тяжкої негоспітальної пневмонії.
2. **Джерело інформації:** Стаття Авраменко І.В. Прогнозування збереження патологічних змін на рентгенограмі (формування фіброзу) після перенесеної тяжкої негоспітальної пневмонії // Матеріали XXXVI Міжнародної научно-практичної конференції Проблеми и перспективы практической реализации научных исследований.-2016.-Т.2.-С.24-28.
3. **Автори розробки:** Авраменко І.В.
4. **Установи-розробники:** ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
5. **Назва установи, у якій впроваджено:** *Сумська обласна клінічна лікарня, відділення пульмонології.*
6. **Термін впровадження:** січень – грудень 2016 р
7. **Результати впровадження:**
За даними авторів (розробників)
Загальна кількість спостережень: 38
З позитивним результатом 35
З негативним результатом немає
З невизначеним результатом 3
8. **Ефективність впровадження** удосконалення діагностики та прогнозування віддалених наслідків перенесеної тяжкої негоспітальної пневмонії.
9. **Зауваження, пропозиції:** пропонується подальше широке впровадження результатів дослідження авторів в практику пульмонологічних, терапевтичних відділень та центрів закладів охорони здоров'я України.

*Відповідальна за впровадження
зав. відділенням пульмонології*

Губа Т.В.

Дата: " 29 " грудня 2016 р

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Головний лікар Тернопільської
 міської комунальної лікарні №2
 Кміта В.В.

**Акт впровадження
інновації в медичну практику**

1. **Назва пропозиції:** удосконалення діагностики та визначення прогнозу щодо збереження патологічних змін на рентгенограмі після перенесеної тяжкої негоспітальної пневмонії.
2. **Джерело інформації:** Стаття Авраменко І.В. Прогнозування збереження патологічних змін на рентгенограмі (формування фіброзу) після перенесеної тяжкої негоспітальної пневмонії // Матеріали XXXVI Международной научно-практической конференции Проблемы и перспективы практической реализации научных исследований.-2016.-Т.2,- С.24-28.
3. **Автори розробки:** Авраменко І.В.
4. **Установи-розробники:** ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
5. **Назва установи, у якій впроваджено:** Терапевтичне відділення Тернопільської міської комунальної лікарні №2

Назва структурного підрозділу: Терапевтичне відділення

6. **Термін впровадження:** листопад 2016 р. - квітень 2017 р.

7. Результати впровадження:

За даними авторів (розробників)

Загальна кількість спостережень: 15

3 позитивним результатом 12

3 негативним результатом немає

3 невизначеним результатом 3

8. **Ефективність впровадження** удосконалення діагностики та прогнозування віддалених наслідків перенесеної тяжкої негоспітальної пневмонії.

9. **Зауваження, пропозиції:** пропонується подальше широке впровадження результатів дослідження авторів в практику пульмонологічних, терапевтичних відділень та центрів закладів охорони здоров'я України.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри пропедевтики
 внутрішньої медицини
 та фізіотрії

 проф. Андрейчин С.М.

Дата: " 04 " квітня 2017 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Заступник головного лікаря
КЗ «ДМКЛ №2» ДОР

Іванов І.М.

2016 р.

Акт впровадження
інновації в медичну практику

1. **Назва пропозиції:** удосконалення діагностики та визначення прогнозу щодо збереження патологічних змін на рентгенограмі після перенесеної тяжкої негоспітальної пневмонії.
2. **Джерело інформації:** Стаття Авраменко І.В. Прогнозування збереження патологічних змін на рентгенограмі (формування фіброзу) після перенесеної тяжкої негоспітальної пневмонії // Матеріали XXXVI Международной научно-практической конференции Проблемы и перспективы практической реализации научных исследований.-2016.-Т.2,- С.24-28.
3. **Автори розробки:** Авраменко І.В.
4. **Установи-розробники:** ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
5. **Назва установи, у якій впроваджено:** КЗ Дніпропетровська міська клінічна лікарня №2 ДОР

Назва структурного підрозділу: Геріатричне відділення

6. **Термін впровадження:** січень – грудень 2016 р7. **Результати впровадження:**

За даними авторів (розробників)

Загальна кількість спостережень: 12

3 позитивним результатом 9

3 негативним результатом немає

3 невизначеним результатом 3

8. **Ефективність впровадження** удосконалення діагностики та прогнозування віддалених наслідків перенесеної тяжкої негоспітальної пневмонії.9. **Зауваження, пропозиції:** пропонується подальше широке впровадження результатів дослідження авторів в практику пульмонологічних, терапевтичних відділень та центрів закладів охорони здоров'я України.

Відповідальний за впровадження:

асистент кафедри пропедевтики
внутрішньої медицини

Авраменко І.В.

Завідувач геріатричного відділення

Голубицька О.В.

Дата: " 26 " грудня 2016 р



ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор
з науково-педагогічної роботи
ДВНЗ «ТДМУ імені І.Я. Горбачевського
МОЗ України»
проф. Шульгай А.Г.

Акт впровадження інновації в навчальний процес

Назва пропозиції: удосконалення діагностики та визначення прогнозу щодо збереження патологічних змін на рентгенограмі після перенесеної тяжкої негоспітальної пневмонії.

Джерело інформації: Стаття Авраменко І.В. Прогнозування збереження патологічних змін на рентгенограмі (формування фіброзу) після перенесеної тяжкої негоспітальної пневмонії // Матеріали XXXVI Міжнародної научно-практичної конференції Проблеми и перспективы практической реализации научных исследований.-2016.-Т.2.-С.24-28.

Автор розробки: Авраменко І.В. асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини

Установи-розробники: ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Назва наукової установи, у якій впроваджено: ДВНЗ «ТДМУ імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Назва структурних підрозділів: кафедра первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики-сімейної медицини

Види навчальних занять, в ході яких викладено відповідну інформацію: цикл «Внутрішні хвороби у сімейній медицині»

Контингент слухачів: 300 студентів 6 курсу медичного факультету

Зауваження, пропозиції: Зауважень немає.

Завідувач кафедри
первинної медико-санітарної допомоги
та загальної практики-сімейної медицини
ДВНЗ «ТДМУ імені І.Я. Горбачевського
МОЗ України»

проф. Бабінець Л.С.

ЗАТВЕРДЖУЮ



Акт впровадження інновацій в навчальний процес

Назва пропозиції для впровадження: удосконалення діагностики та визначення прогнозу щодо збереження патологічних змін на рентгенограмі після перенесеної тяжкої негоспітальної пневмонії.

Джерело інформації: Стаття Авраменко І.В. Прогнозування збереження патологічних змін на рентгенограмі (формування фіброзу) після перенесеної тяжкої негоспітальної пневмонії // Матеріали XXXVI Международной научно-практической конференции Проблемы и перспективы практической реализации научных исследований.-2016.-Т.2.-С.24-28.

Автор розробки: Авраменко І.В. асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини

Установи-розробники: ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Види навчальних занять, в ході яких викладено відповідну інформацію: цикли: "основні методи дослідження хворих в клініці внутрішніх хвороб", "симптоми та синдроми при захворюваннях внутрішніх органів", "основи внутрішньої медицини"

Зауваження, пропозиції: Зауважень немає.

*Відповідальний за впровадження
Зав. кафедрою клінічної медицини
д. мед. н., професор В.О. Орловський В.О.*

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
ДЗ Дніпропетровська медична академія МОЗ
України

Д.мед.н., професор

Мамчур В.Й.

“ 20 ”

2016 р.

**Акт впровадження
інновації в навчальний процес**

Назва пропозиції: удосконалення діагностики та визначення прогнозу щодо збереження патологічних змін на рентгенограмі після перенесеної тяжкої негоспітальної пневмонії.

Джерело інформації: Стаття Авраменко І.В. Прогнозування збереження патологічних змін на рентгенограмі (формування фіброзу) після перенесеної тяжкої негоспітальної пневмонії // Матеріали XXXVI Міжнародної науково-практичної конференції Проблеми і перспективи практичної реалізації наукових досліджень.-2016.-Т.2,- С.24-28.

Автор розробки: Авраменко І.В. асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини

Установи-розробники: ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Назва наукової установи, у якій впроваджено: ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Назва структурних підрозділів: кафедра пропедевтики внутрішньої медицини

Види навчальних занять, в ході яких викладено відповідну інформацію: цикли: “основні методи дослідження хворих в клініці внутрішніх хвороб”, “симптоми та синдроми при захворюваннях внутрішніх органів”, “основи внутрішньої медицини”

Контингент слухачів: 68 студентів 3 курсу медичних факультетів, та 50 студентів 3 та 4 курсів стоматологічних факультетів.

Зауваження, пропозиції: Зауважень немає.

Завідувач кафедри пропедевтики
внутрішньої медицини, д.мед.н.

Ханюков О.О.

Відповідальний за впровадження:
асистент кафедри

Авраменко І.В.