

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СЛЕСАРЕНКО ЮРІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК: 616.24-002.986.988.036-07-085

ДИСЕРТАЦІЯ

**ЕТІОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ
ВІРУСНО-БАКТЕРІАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У МОБІЛІЗОВАНИХ ДЛЯ
ПРОХОДЖЕННЯ СЛУЖБИ В ЗОНІ ПРОВЕДЕННЯ
АНТИТЕРОРИСТИЧНОЇ ОПЕРАЦІЇ/ОПЕРАЦІЇ ОБ'ЄДНАНИХ СИЛ**

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

Ю.О.Слесаренко

Науковий керівник: Дзюблик Ярослав Олександрович, доктор медичних
наук

Київ – 2019

АНОТАЦІЯ

Слесаренко Ю. О. Етіологічна діагностика та оптимізація лікування вірусно-бактеріальної пневмонії у мобілізованих для проходження служби в зоні проведення антитерористичної операції/операції об'єднаних сил. – 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, 2019.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2019.

Дисертація присвячена вирішенню актуальної задачі сучасної пульмонології – удосконаленню методів етіологічної діагностики вірусно-бактеріальної негоспітальної пневмонії (НП) III клінічної групи у мобілізованих для проходження служби в зоні проведення антитерористичної операції/ операції об'єднаних сил (АТО/ООС) та оптимізації антимікробної терапії цього контингенту хворих шляхом застосування в період перебування в навчальному центрі протівірусного засобу, а під час бойових дій монотерапії респіраторним фторхінолоном, з урахуванням фармакоекономічних аспектів.

Основою роботи став досвід спостереження за хворими на вірусно-бактеріальну НП III клінічної групи у мобілізованих для проходження служби в зоні проведення АТО/ООС в загальній кількості 172 особи, з яких 98 пацієнтів обстежені і проліковані в період перебування їх в одному із навчальних центрів МО України, а 74 – під час бойових дій в зоні АТО/ООС.

Для встановлення етіології вірусно-бактеріальної НП III клінічної групи у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС використовували сучасні технології, що базуються на застосуванні

мультиплексної ПЛР в реальному часі, експрес-тестування швидкими ІХ-тестами та класичного бактеріологічного дослідження (бактеріоскопія і посів матеріалу на поживні середовища). В зв'язку з тим, що можливості використання цих технологій різняться у мобілізованих в період перебування їх в навчальному центрі та під час бойових дій, було розроблено два алгоритми виявлення збудників, які призводили до виникнення і розвитку НП. Так, в період знаходження мобілізованих в навчальному центрі вже на 1-2 добу від початку НП вони потрапляли в спеціалізований медичний заклад (Чернігівський або Деснянський військовий госпіталь), в якому було можливо ще до початку антимікробної терапії провести бактеріологічне та вірусологічне дослідження в повному обсязі. Використання розробленого алгоритму дозволило встановити причину НП у цього контингенту пацієнтів в 66,3 % випадках, що на 30,5 % вище, ніж при застосуванні тільки класичних бактеріологічних методів діагностики ($p < 0,05$).

Несвоєчасне звертання пацієнтів за медичною допомогою в зоні проведення АТО/ООС, обмежені матеріальні можливості і відсутність кваліфікованих мікробіологічних (бактеріологічних та вірусологічних) лабораторій стали причиною того, що алгоритм етіологічної діагностики включав в себе тільки експрес ІХ-тести для ідентифікації 2-х найбільш актуальних бактеріальних (*S. pneumoniae* та *L. pneumophila*) і 3-х вірусних збудників (віруси грипу А та В, респіраторно-синцитіальний та аденовіруси). Така експрес-діагностика провідних збудників може бути проведена на будь-якому етапі евакуації хворих в зоні АТО/ООС. Використання алгоритму етіологічної діагностики збудників НП у військовослужбовців під час бойових дій дозволило встановити причину захворювання в 30,6 % випадків: тільки вірусний збудник – у 1,9 % пацієнтів, вірусний + бактеріальний збудники – у 23,0 % та лише бактеріальний збудник – у 5,7 % пацієнтів.

Особливістю перебігу НП було те, що захворювання виникало на тлі

симптомів ГРВІ, які були притаманні клінічній картині відповідних вірусних інфекцій.

Ще однією особливістю НП було виникнення ускладнень з боку серцево-судинної системи у вигляді інфекційного міокардиту (ІМ), який був діагностований у 16,3 % пацієнтів.

Результати проведеного дослідження свідчать, що у хворих на вірусно-бактеріальну НП III клінічної групи, яка виникла у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС в період перебування їх в навчальному центрі, емпірична ступенева терапія з застосуванням цефтриаксону або амоксициліну/клавуланату в комбінації з азитроміцином дає можливість досягти виліковування чи покращення в 100 % випадках.

Встановлено, що додаткове включення до емпіричної ступеневої антибіотикотерапії вітаглутаму дозволяє достовірно зменшити частоту інфекційних ускладнень, термін їх виникнення, тривалість антибіотикотерапії, а також термін досягнення позитивних результатів лікування.

Особливостями ведення хворих на НП при проходженні служби в зоні АТО/ООС під час бойових дій є своєчасне, послідовне та спадкоємне проведення необхідних діагностичних і лікувальних заходів на полі бою (в осередках масових санітарних втрат) та на етапах медичної евакуації.

Результати лікування на етапі кваліфікованої медичної допомоги хворим на вірусно-бактеріальну НП середньотяжкого перебігу переконливо свідчать про переваги монотерапії респіраторними фторхінолонами перед комбінованою терапією цефтриаксон та азитроміцином – позитивні результати лікування відповідно досягнуті в 93,4 % та 70,5 % випадків ($p < 0,05$). Це, скоріш за все, пов'язано з ростом в нашій країні в останні роки резистентності основних збудників НП до цефалоспоринів та макролідів (Torumkune D. et al., 2018).

Лікування на етапі спеціалізованої медичної допомоги (військово-медичні клінічні центри в м. Харкові та м. Києві) пацієнтів, у яких був

відсутній ефект від попередньої терапії, дало можливість досягти позитивних результатів в 100 % випадків.

Таким чином, в результаті розроблених комплексних організаційних заходів оптимізована система надання медичної допомоги військовослужбовцям, хворим на вірусно-бактеріальну пневмонію III клінічної групи в зоні проведення АТО/ООС, що призвело до зниження часових показників етапної евакуації, поліпшення якості терапії цього контингенту пацієнтів та вирішення питання медичної та медико-соціальної реабілітації. Такий підхід надав можливість досягти одужання або покращення стану у всіх хворих на вірусно-бактеріальну пневмонію III клінічної групи, що були включені в дослідження.

Фармакоекономічний аналіз антимікробної терапії у хворих на вірусно-бактеріальну негоспітальну пневмонію III клінічної групи, що виникла у мобілізованих при проходженні служби в зоні АТО/ООС, проведений з метою встановлення найбільш ефективних схем лікування цих пацієнтів. В період перебування їх в навчальному центрі, фармакоекономічний аналіз антимікробної терапії проведено у 98 хворих на НП, які були розподілені на 2 підгрупи методом сліпої рандомізації. Ефективність, безпека та переносимість лікування хворих на НП в підгрупах кожної групи була співставною ($p < 0,05$), що дозволило застосувати метод «мінімізації вартості» для проведення фармакоекономічного аналізу.

Встановлення етіології цих спалахів дає можливість призначати з перших днів захворювання протівірусний препарат вітаглутам, який разом з антибактеріальною терапією дозволяє достовірно знизити загальну вартість лікування хворих на вірусно-бактеріальну НП III клінічної групи на 20,6 %, ($3263,2 \pm 134,4$) грн. в першій підгрупі та ($3934,9 \pm 135,8$) в другій підгрупі ($p < 0,05$).

Під час проведення бойових дій в зоні АТО/ООС хворим на НП, що розвинулась на тлі ГРВІ, здійснюється етапна медична допомога, яка до моменту призначення етіотропної терапії займає 7-14 діб. В зв'язку з цим

призначення даному контингенту пацієнтів протівірусних засобів не доцільно і вони отримують тільки антибактеріальну терапію. Проведений фармакоекономічний аналіз на етапі надання кваліфікованої медичної допомоги, з використанням методу «вартість/ефективність», засвідчив доцільність застосування у хворих на вірусно-бактеріальну негоспітальну пневмонію III клінічної групи, що виникла у мобілізованих при проходженні служби в зоні АТО/ООС під час бойових дій, ступінчастої емпіричної монотерапії респіраторним фторхінолоном – левофлоксацином. Загальна вартість лікування одного хворого в першій підгрупі склала $(2872,0 \pm 112,5)$ грн., та $(2173,6 \pm 109,3)$ грн. в другій підгрупі ($p < 0,05$).

Практична цінність результатів дослідження полягає в удосконаленні етіологічної діагностики вірусно-бактеріальної негоспітальної пневмонії III клінічної групи, що виникла у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС, а також розробці індивідуальних підходів до етіологічної діагностики НП в умовах навчального центру та в умовах ведення бойових дій, що вірогідно скорочує час лікування, мінімізує ускладнення, зменшує витрати на лікування.

Ключові слова: вірусно-бактеріальна негоспітальна пневмонія, III клінічна група, діагностика, лікування, вірусні збудники, антибактеріальні та протівірусні засоби.

ANNOTATION

Sliesarenko Y.O. Etiological diagnosis and cure optimization for the viral and bacterial pneumonia in the military servants of joint troops, mobilized for antiterrorist military zone. – Qualifying scientific research to be published as a manuscript.

The thesis is written for medical science degree in specialty 14.01.27 Pulmonology – State Enterprise “F.G. Yanovsky National Institute of Phthisiology and Pulmonology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, 2019.

The thesis' defence takes place in the qualifying academic committee of the State Enterprise "F.G. Yanovskyi National Institute of Phthisiology and Pulmonology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2019.

The thesis is dedicated to solution of the relevant issue of today's pulmonology pursuing improvement of the methods of the aetiologic analysis of the viral and bacterial non-hospital pneumonia (NP) of the III clinic group in the military servants of joint troops, mobilized (ATO/JFO) for antiterrorist military zone, and optimization of antimicrobial cure of this group of the sick by taking the antiviral medicine during the cure period in the testing centre as well as the respiratory-related fluoroquinolones monotherapy during their military operations, considering pharmacological budget estimation.

The basis for the thesis has served the experience of work with the 172 patients sick in the viral and bacterial non-hospital pneumonia (NP) of the III clinic group in the military servants, mobilized for the ATO/JFO war zone. 98 of the patients were clinically examined and treated during their full-time hospitalization at one of the testing centres of the Ministry of Defence of Ukraine, while 74 of the patients were examined and cured during their military operations at the ATO/JFO war zone.

There were used modern technologies based on using a real-time multiplex PCR (polymerase chain reaction), express IX-testing and a conventional bacteriologic examination (bacterioscopy and inoculation of the matter), in order to establish the aetiology of the viral and bacterial non-hospital pneumonia (NP) of the III clinic group in the military servants, mobilized for the ATO/JFO war zone. There were also developed two algorithms of detecting the virus agents resulting in NP, as the treatment conditions for mobilized soldiers having full-time hospitalization at the testing centre are different from those of the patients' during their full-time military operations. Thus, the foregoing were taken to the hospital (Chernihiv or Desnianskyi medical centre) on the 1st or 2nd day from the start of their decease, which made possible to make a full-range bacteriological

and viral examination. The discovered algorithm made possible to diagnose the cause for NP in 66.3% of this group of the patients which is 30.5% higher than while using conventional bacteriological diagnosis methods ($p < 0.05$).

Considering the fact of untimely medical call in the ATO/JFO war zone, patients' low payment capacity and unavailability of microbiological (bacteriological and virological) laboratories, the algorithm of etiological diagnosis was based only at IX express tests, detecting the most spread two bacterial (*S. pneumoniae* та *L. pneumophila*) and three viral agents (A- and B-type epidemic rheum, respiratory-related syncytial and adenovirus). Such express tests on the most dangerous viral agents is available at any stage of the evacuation of the sick at the ATO/JFO war zone. The algorithm of the etiological diagnosis of the viral NP agents in soldiers during their military operations made possible to diagnose the cause of the decease in 30.6% of patients: only 1.9% of the patients were experiencing the viral agent, 23.0% were experiencing the viral and the bacterial agent at a time, and the rest of 5.7% were experiencing a bacterial agent only.

The decease cycle continued along with the ARVI symptoms, conventional for clinical pattern of the viral infections, making the singularity of the process.

Complications of the cardiovascular system resulted in infective myocarditis (IM) was diagnosed in 16.3% of the patients.

The research shows that staged empirical cure using ceftriaxone or amoxicillin/clavullanate combined with azithromycin for the military servants sick in the viral and bacterial pneumonia (NP) of the III clinic group, in mobilized at the ATO/JFO war zone, during their full-time hospitalization at the testing centre, is seen opportunistic for 100% recovery.

Vitaglutam, added to staged empirical antibiotic therapy, proved to be an eliminating agent for the infection progress, its extended cycle and the passage through antibiotic cure as well as recovery results.

Timely provision of staged hereditary clinical examination and cure at the heart of the military operations (during a large-scale health losing) and on the

stages of medical evacuation, is highly important for hospitalization and cure of the sick in NP military servants at the ATO/JFO war zone.

The outcome of the cure under qualified medical assistance for the viral and bacterial NP of less serious effect are a robust evidence of prevalence of the monotherapy using respiratory-related fluoroquinolone over ceftriaxone-azithromycin combined therapy and show recovery effect in 93.4% and 70.5% patients accordingly ($p < 0.05$). That is seen as related to the increase of resistance of the most spread NP viral agents to the cephalosporin and the macrolide (Torumkuney D. et al., 2018).

Qualified medical assistance during hospitalization (at the Military Health centres in Kharkiv and Kyiv) of the patients which had had no effect of the preceded treatments, resulted in 100% recovery.

Thus, developed complex management has resulted in the system optimization of the medical assistance for military servants, sick in viral and bacterial pneumonia (NP) of the III clinic group, at the ATO/JFO war zone, as well as in reduced time passage through a staged evacuation, improvement of the cure quality for this group of patients, and solving the issue of the civil medical rehabilitation. Such approach made possible to reach full recovery or release of the severe condition in all of the patients, sick in viral and bacterial pneumonia (NP) of the III clinic group, included into the research.

Pharmaceutic budget of anti-microbial cure of the military servants, mobilized for the ATO/UFO military zone, sick in viral and bacterial non-hospital pneumonia (NP) of the III clinic group, was reviewed in order to discover the most effective cure regimen of such patients. Pharmaceutic budget estimation of anti-microbial cure of 98 NP patients was made during their hospitalization at the testing centre. They were divided randomly into two groups. Effective, safe and bearable cure of the NP patients in the subgroups of each group was compatible ($p < 0.05$), which enabled the pharmaceutic budget estimation.

Etiologic identification of the viral outbreaks allows to provide immediate treatment with antiviral vitaglutam, which significantly reduces the total cost for

healthcare of the sick in the viral and bacterial non-hospital pneumonia (NP) of the III clinic group in 20.6 %, (3263.2 ± 134.4) UAH in the subgroup one and (3934.9 ± 135.8) UAH in the subgroup two ($p < 0.05$).

The NP patients with supplemental ARVI symptoms, at the ATO/JFO war zone during their military operations, were provided with staged medical cure for 7-14 days prior to the etiotropic therapy. Considering the latter, there was no point in prescription of antiviral remedy for that group of the patients and there was antibacterial treatment provided only. A pharmacological budget analysis during qualified medical assistance, based on the criteria “price/effectiveness”, proved a stage empirical monotherapy with the fluoroquinolone – levofloxacin to be effective for cure of the viral-bacterial non-hospital pneumonia of III clinical group in the military servants, locally mobilized at the ATO/JFO war zone, during their military operations. The total spend on a single patient in the subgroup one was estimated (2872.0 ± 112.5) UAH and (2173.6 ± 109.3) UAH in the subgroup two ($p < 0.05$).

An applicative effect of the research is in improvement of the etiological diagnosis of the viral-bacterial non-hospital pneumonia of III clinical group in military servants at the ATO/UFO war zone, and in establishing of a custom-tailored approach for etiologic diagnosis of NP at the testing centre and during the military operations, which also, probably, eliminates clinical complications and reduces treatment costs.

Key words: viral-bacterial non-hospital pneumonia, III clinical group, diagnosis, cure, viral agents, antibacterial and antiviral remedy.

АННОТАЦИЯ

Слесаренко Ю. А. Этиологическая диагностика и оптимизация лечения вирусно-бактериальной пневмонии у мобилизованных для прохождения службы в зоне проведения антитеррористической операции/операции объединённых сил. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на получение научной степени кандидата медицинских

наук по специальности 14.01.27 – пульмонология (222 – медицина). – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2019.

Защита состоится на специализированном учёном совете Государственного учреждения «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2019.

Диссертация посвящена решению актуальной задачи современной пульмонологии – усовершенствованию методов этиологической диагностики вирусно-бактериальной негоспитальной пневмонии (НП) III клинической группы у мобилизованных для прохождения службы в зоне проведения антитеррористической операции/операции объединённых сил (АТО/ООС) и оптимизации антимикробной терапии этого контингента больных путём применения в период нахождения в учебном центре противовирусного препарата, а во время боевых действий - монотерапии респираторным фторхинолоном с учётом фармакоэкономических аспектов.

В основе работы использован опыт наблюдения за больными вирусно-бактериальной НП III клинической группы у мобилизованных для прохождения службы в зоне проведения АТО/ООС в количестве 172 больных, из которых 98 пациентов прошли обследование и лечение в период нахождения их в одном из учебных центров МО Украины, а 74 – во время боевых действий в зоне проведения АТО/ООС.

Для определения этиологии вирусно-бактериальной НП III клинической группы у мобилизованных для прохождения службы в зоне АТО/ООС использовали современные технологии, которые базируются на применении мультиплексной ПЦР в реальном времени, экспресс-тестирования быстрыми ИХ-тестами и классического бактериологического исследования (бактериоскопия и посев материала на питательные среды). В связи с тем, что возможности использования этих технологий отличаются у

мобилизованных в период нахождения их в учебном центре и во время боевых действий, было разработано два алгоритма определения возбудителей, которые приводили к возникновению и развитию НП. Так, во время нахождения мобилизованных в учебном центре уже на 1-2 сутки от начала НП они госпитализировались в медицинские учреждения (Черниговский или Деснянский военные госпиталы), в которых было возможно ещё до начала антимикробной терапии провести бактериологическое и вирусологическое исследования в полном объёме. Использование разработанного алгоритма позволило установить причину НП у этого контингента пациентов в 66,3 % случаев, что на 30,5 % выше, чем при использовании только классических бактериологических методов диагностики ($p < 0,05$).

Несвоевременное обращение пациентов за медицинской помощью в зоне проведения АТО/ООС, ограниченные материальные возможности и отсутствие квалифицированных микробиологических (бактериологических и вирусологических) лабораторий стали причиной того, что алгоритм этиологической диагностики включал в себя только экспресс ИХ-тесты для идентификации 2-х наиболее актуальных бактериальных (*S. pneumoniae* та *L. pneumophila*) и 3-х вирусных возбудителей (вирусы гриппа А и В, респираторно-синцитиальный и аденовирус). Такая экспресс-диагностика ведущих возбудителей может быть проведена на любом этапе эвакуации больных в зоне АТО/ООС. Использование алгоритма этиологической диагностики возбудителей НП у военнослужащих во время боевых действий позволило установить причину заболевания в 30,6 % случаев: только вирусный возбудитель – у 1,9 % пациентов, вирусный + бактериальный возбудители у 23,0 % и только бактериальный возбудитель – у 5,7 % пациентов.

Особенностью течения НП было её возникновение на фоне симптомов ОРВИ, которые были характерными для клинической картины соответствующих вирусных инфекций.

Ещё одной особенностью НП было возникновение осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в виде инфекционного миокардита (ИМ), который был диагностирован у 16,3 % пациентов.

Результаты проведённого исследования свидетельствуют, что у больных на вирусно-бактериальную НП III клинической группы, которая возникла у мобилизованных для прохождения службы в зоне АТО/ООС в период нахождения их в учебном центре, эмпирическая ступенчатая терапия с использованием цефтриаксона или амоксицилина/клавуланата в комбинации с азитромицином даёт возможность достичь излечения или улучшения в 100 % случаев.

Определено, что дополнительное включение в эмпирическую ступенчатую антибиотикотерапию витаглутама позволяет достоверно уменьшить частоту инфекционных осложнений, сроки их возникновения, длительность антибиотикотерапии, а также сроки достижения положительных результатов лечения.

Особенностью курации больных НП при прохождении службы в зоне АТО/ООС во время боевых действий является своевременное, последовательное и преемственное проведение необходимых диагностичных и лечебных мероприятий на поле боя (в очагах массовых санитарных потерь) и на этапах медицинской эвакуации.

Результаты лечения на этапе квалифицированной медицинской помощи больным вирусно-бактериальной НП среднетяжёлого течения убедительно свидетельствуют про преимущества монотерапии респираторными фторхинолонами перед комбинированной терапией цефтриаксоном и азитромицином – положительные результаты лечения соответственно достигнуты в 93,4 % та 70,5 % случаев ($p < 0,05$). Это, скорее всего, связано с ростом в нашей стране в последние годы резистентности к основным возбудителям НП к цефалоспорином и макролидам (Togumkune D. et al., 2018).

Лечение на этапе специализированной медицинской помощи (военно-

медицинские клинические центры в г.Харьков и в г.Киев) пациентов, у которых отсутствовал эффект от ранее проведенной терапии, дало возможность достичь положительных результатов в 100 % случаев.

Таким образом, в результате разработанных комплексных организационных мероприятий оптимизирована система оказания медицинской помощи военнослужащим, больным вирусно-бактериальной НП III клинической группы в зоне проведения АТО/ООС, что привело к снижению временных показателей медицинской эвакуации, улучшения качества терапии этого контингента пациентов и решения вопроса медицинской и медико-социальной реабилитации. Такой подход дал возможность достичь выздоровления или улучшения состояния у всех больных вирусно-бактериальной НП III клинической группы, которые были включены в исследование.

Фармакоэкономический анализ антимикробной терапии у больных вирусно-бактериальной НП III клинической группы, которая возникла у мобилизованных при прохождении службы в зоне АТО/ООС, проведенный с целью поиска наиболее эффективных схем лечения этих пациентов. В период нахождения их в учебном центре, фармакоэкономический анализ антимикробной терапии проведено у 98 больных НП, которые были распределены на 2 подгруппы методом слепой рандомизации. Эффективность, безопасность и переносимость лечения больных НП в подгруппах каждой группы была сопоставимой ($p < 0,05$), что позволило применить метод «минимизации стоимости» для проведения фармакоэкономического анализа.

Определение этиологии этих вспышек даёт возможность назначать с первых дней болезни противовирусный препарат витаглутам, который вместе с антибактериальной терапией позволяет достоверно снизить общую стоимость лечения больных вирусно-бактериальной НП III клинической группы на 20,6 %: $3263,2 \pm 134,4$ грн. в первой подгруппе и $3934,9 \pm 135,8$ грн. во второй подгруппе ($p < 0,05$).

Во время боевых действий в зоне АТО/ООС больным НП, которая развилась на фоне ОРВИ, проводится этапная медицинская помощь, которая к моменту назначения этиотропной терапии занимает 7-14 суток. В связи с чем назначение данному контингенту пациентов противовирусных средств нецелесообразно и они получают только антибактериальную терапию. Проведённый фармакоэкономический анализ на этапе оказания квалифицированной медицинской помощи, с использованием метода «стоимость/эффективность», доказал целесообразность применения у больных на вирусно-бактериальную негоспитальную пневмонию III клинической группы, которая возникла у мобилизованных при прохождении службы в зоне АТО/ООС во время боевых действий, ступенчатой эмпирической монотерапии респираторным фторхинолоном – левофлоксацином. Общая стоимость лечения одного больного в первой подгруппе составила $2872,0 \pm 112,5$ грн. и $2173,6 \pm 109,3$ грн. во второй подгруппе ($p < 0,05$).

Практическая ценность результатов исследования состоит в усовершенствовании этиологической диагностики вирусно-бактериальной негоспитальной пневмонии III клинической группы, которая возникла у мобилизованных для прохождения службы в зоне АТО/ООС, а также разработке индивидуальных подходов к этиологической диагностике НП в условиях учебного центра и в условиях ведения боевых действий, что достоверно сокращает время лечения, сводит осложнения к минимуму, уменьшает расходы на лечение.

Ключевые слова: вирусно-бактериальная негоспитальная пневмония, III клиническая группа, диагностика, лечение, вирусные возбудители, антибактериальные и противовирусные препараты.

Список публікацій за темою дисертації

1. Слесаренко Ю. О. Етіологічні особливості негоспітальної пневмонії, асоційованої із спалахом гострих респіраторних захворювань, та особливості її перебігу в мобілізованих військовослужбовців Збройних Сил України. Актуальна інфектологія. 2016. №3. С. 57-60. Журнал зареєстровано в міжнародних наукометричних системах *Science Index*, *Google Scholar*, *Bielefeld Academic Search Engine (BASE)*, *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*.
2. Слесаренко Ю. О. Особливості перебігу вірусного міокардиту у хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану із спалахом гострих респіраторних захворювань у мобілізованих військовослужбовців Збройних сил України. Кардіологія: от науки к практике. 2016. №3. С. 21–32. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі *Science Index*, *Google Scholar*.
3. Алгоритм етіологічної діагностики вірусно-бактеріальної негоспітальної пневмонії у мобілізованих для проходження служби в зоні проведення антитерористичної операції / Я. О. Дзюблик, Ю. О. Слесаренко, Г. Б. Капітан. Укр. пульмонол. журнал. 2017. №4. С. 35–38. (Дисертант: підбір клінічного матеріалу, аналіз літературних джерел, написання окремих фрагментів тексту, формулювання висновків). Журнал зареєстровано в міжнародних наукометричних системах *Index Copernicus*, *Google Scholar*.
4. Особливості діагностики та лікування негоспітальної пневмонії на етапах медичної евакуації у військовослужбовців Збройних Сил України, які проходять військову службу в зоні проведення антитерористичної операції / Ю. О. Слесаренко. Український медичний часопис. 2018. № 1(2). С. 42–44. (Дисертант: підбір клінічного матеріалу, аналіз літературних джерел, статистична обробка матеріалу, написання тексту, формулювання висновків, підготовка до публікації). Журнал зареєстровано

в міжнародних наукометричних системах Google Scholar, Index Copernicus, CrossRef, Hinari, Ulrich's Periodical Directory.

5. Оптимізація лікування вірусно-бактеріальної пневмонії у військовослужбовців, які мобілізовані для проходження служби в зоні проведення антитерористичної операції / Я.О. Дзюблик, Г.Б. Капітан, Р.Є. Сухін, Ю.О. Слесаренко, О.О. Мухін, С.С. Сімонов. Укр. пульмонол. журнал. 2018. №1. С. 14–18. *(Дисертант: підбір клінічного матеріалу, аналіз літературних джерел, написання окремих фрагментів тексту, формулювання висновків). Журнал зареєстровано в міжнародних наукометричних системах Index Copernicus, Google Scholar.*

6. Антимікробна терапія хворих на вірусно-бактеріальну негоспітальну пневмонію, що виникла у мобілізованих при проходженні служби в зоні АТО/ООС під час бойових дій / Я.О. Дзюблик, Ю.О. Слесаренко, Г.Б. Капітан, В.А. Ячник, Р.Є. Сухін, С.С. Сімонов. Укр. пульмонол. журнал. 2019. №1. С. 44–48. *(Дисертант: підбір клінічного матеріалу, статистична обробка отриманих даних, написання окремих фрагментів тексту). Журнал зареєстровано в міжнародних наукометричних системах Index Copernicus, Google Scholar.*

7. Дзюблик О. Я., Дзюблик І. В., Гуменюк М. І., Кукало О. В., Капітан Г. Б., Мухін О. О., Сухін Р. Є., Недлінська Н. М., Ячник В. А., Денисова О. В., Слесаренко Ю. О., Багин Т. М. Спектр вірусних та бактеріальних збудників у хворих на гострі негоспітальні інфекції нижніх дихальних шляхів. Тез. допов. І нац. конгр. пульмонологів України. Київ. 2018. С. 43.

8. Дзюблик Я.О., Кукало О.В., Капітан Г.Б., Слесаренко Ю.О. Мікробіологічний скринінг збудників негоспітальної пневмонії у військовослужбовців строкової служби. Тез. допов. І нац. конгр. пульмонологів України. Київ. 2018. С. 44.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	21
ВСТУП.....	23
Розділ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕПІДЕМІОЛОГІЮ, ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	30
1.1. Епідеміологія та етіологія негоспітальної пневмонії	30
1.2. Сучасні методи етіологічної діагностики негоспітальної пневмонії.....	36
1.3. Сучасні принципи антимікробної хіміотерапії хворих на негоспітальну пневмонію.....	40
1.4. Негоспітальна пневмонія у військовослужбовців Збройних сил України в зоні АТО/ООС.....	47
Розділ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	53
2.1. Загальна характеристика хворих.....	53
2.2. Методи досліджень.....	55
2.3. Антимікробна терапія та оцінка її ефективності...	66
Розділ 3. АЛГОРИТМИ ЕТІОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ВІРУСНО-БАКТЕРІАЛЬНОЇ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ ІІІ КЛІНІЧНОЇ ГРУПИ У МОБІЛІЗОВАНИХ ДЛЯ ПРОХОДЖЕННЯ СЛУЖБИ В ЗОНІ АТО/ООС. СПЕКТР ТА ЧАСТОТА ВІРУСНИХ І БАКТЕРІАЛЬНИХ ЗБУДНИКІВ У ЦЬОГО КОНТИНГЕНТУ ХВОРИХ.....	68
3.1. Алгоритм етіологічної діагностики та спектр і частота вірусно- бактеріальних збудників у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС в період перебування їх у навчальному центрі.....	69
3.2. Алгоритм етіологічної діагностики та спектр і частота вірусно- бактеріальних збудників у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС під час бойових дій.....	75

3.3. Узагальнення результатів.....	79
Розділ 4. ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА АНТИМІКРОБНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ВІРУСНО-БАКТЕРІАЛЬНУ НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ, ЩО ВИНИКЛА У МОБІЛІЗОВАНИХ ДЛЯ ПРОХОДЖЕННЯ СЛУЖБИ В ЗОНІ АТО/ООС	81
4.1. Особливості клінічного перебігу негоспітальної пневмонії вірусно-бактеріальної етіології у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС в період перебування їх в навчальному центрі	82
4.2. Антимікробна терапія хворих на вірусно-бактеріальну негоспітальну пневмонію, що виникла у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС в період перебування їх в навчальному центрі.....	84
4.3. Антимікробна терапія хворих на вірусно-бактеріальну негоспітальну пневмонію, що виникла у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС під час бойових дій.....	94
4.4. Узагальнення результатів.....	103
Розділ 5. ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ АНТИМІКРОБНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ВІРУСНО-БАКТЕРІАЛЬНУ НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ, ЩО ВИНИКЛА У МОБІЛІЗОВАНИХ ДЛЯ ПРОХОДЖЕННЯ СЛУЖБИ В ЗОНІ АТО/ООС.....	106
5.1. Фармакоєкономічний аналіз антимікробної терапії у хворих на вірусно-бактеріальну НП III клінічної групи, яка виникла у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС в період перебування їх в навчальному центрі.....	106

5.2. Фармакоекономічний аналіз антибактеріальної терапії хворих на вірусно-бактеріальну негоспітальну пневмонію, що виникла у мобілізованих при проходженні служби в зоні АТО/ООС під час бойових дій.....	110
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.	113
ВИСНОВКИ.....	127
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	129
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	130
ДОДАТОК А	
ДОДАТОК В	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

Абс. число	абсолютне число
АЛТ	аланінамінотрансфераза
АТО	антитерористична операція
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВМГ	військовий мобільний госпіталь
ВМКЦ	військово-медичний клінічний центр
ГРВІ	гострі респіраторні вірусні інфекції
ДК	дієнові кон'югати
ЗСУ	Збройні сили України
ІФА	імуноферментний аналіз
ІХА	імунохроматографічний аналіз
ІХ-тести	імунохроматографічні тести
МФА	метод флуоресціюючих антитіл
НВМКЦ «ГВКГ»	Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь»
НП	негоспітальна пневмонія
ООС	операція об'єднаних сил
ПГ	парагрип
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
РГадс	реакція гемадсорбції
РГГА	реакція гальмування гемаглютинації
РНГА	реакція непрямой гемаглютинації
РС-вірус	респіраторно-синцитіальний вірус
<i>C. burnetii</i>	<i>Coxiella burnetii</i>
<i>C. pneumoniae</i>	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
GCP	належна клінічна практика
GLP	належна лабораторна практика

H. influenzae	Haemophilus influenzae
K. pneumoniae	Klebsiella pneumoniae
L. pneumophila	Legionella pneumophila
MRSA	метицилінорезистентний стафілокок
M. catarrhalis	Moraxella catarrhalis
M. pneumoniae	Mycoplasma pneumoniae
S. aureus	Staphylococcus aureus
S. pneumoniae	Streptococcus pneumoniae
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa

ВСТУП

Актуальність теми. Негоспітальна пневмонія (НП) завжди була, і мабуть буде, потенційно небезпечною для життя інфекційною недугою та є однією з провідних причин захворюваності, госпіталізації і смертності в усьому світі (Фещенко Ю. І. та співавт., 2016; Дзюблик О. Я. та співавт., 2017; Парфенов С. А. та співавт., 2018; Woodhead M. et al., 2011; File T., 2017). При цьому, найбільш високі показники захворюваності реєструються в закритих колективах і, в першу чергу, серед військовослужбовців, призваних до лав збройних сил (Черняев А. Л. та співавт., 2009; Жоголев С. Д. та співавт., 2013; Овчинников Ю. В., 2016; Andrews, J. et al., 2003). В Україні розповсюдженість НП у військових колективах в останні роки складала біля 25 % (Панченко Л. О. та співавт., 2012). В окремих військових частинах, зокрема в навчальних центрах, захворюваність НП в декілька разів перевищує відповідний показник серед військовослужбовців в цілому і може сягати 70–250 % (Дяченко В. В., 2003; Носач Е. С. та співавт., 2012; Николенко Е. Е., 2015).

Проблема НП особливо актуальна в умовах ведення бойових дій. Як відомо, у 2014 р. в зв'язку з різким ускладненням внутрішньополітичної обстановки, зростанням соціальної напруги в Автономній Республіці Крим та ряді південно-східних областей України, втручанням сусідньої держави у внутрішні справи України та проявами неприхованої збройної агресії проти нашої країни, відповідно до указу Президента України, в нашій державі проводилась антитерористична операція (АТО), в якій прийняло участь тисячі мобілізованих осіб. 30 квітня 2018 року Президент України підписав Указ "Про затвердження рішення РНБО «Про широкомасштабну антитерористичну операцію на території Донецької та Луганської областей», яким вводиться в дію рішення Ради національної безпеки і оборони. Глава держави також підписав Наказ Верховного Головнокомандувача ЗСУ «Про початок операції об'єднаних сил із

забезпечення національної безпеки і оборони, відсічі та стримування збройної агресії Російської Федерації на території Донецької та Луганської областей». Згідно наказу, з 14:00 30 квітня 2018 року, розпочато операцію об'єднаних сил (ООС) відповідно до плану операції об'єднаних сил.

Перед тим як потрапити в зону АТО/ООС військовослужбовці протягом 1,5-2 місяців проходили підготовку в навчальних центрах, де відбувалось перемішування особового складу з різних регіонів України, і де вони знаходились в скучених умовах та були схильні до психологічного і фізичного стресу. Все це призводить до дизадаптаційних розладів і виникнення хвороб дизадаптації, серед яких однією з найбільш розповсюджених є НП. Виникнення її у військовослужбовців в більшості випадків пов'язане зі спалахами грипу та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) (Слесаренко О. П., 2008). В той же час етіологічна верифікація діагнозу в кожному конкретному випадку, а особливо під час спалахів ГРВІ, має суттєве значення, тому що відкриває ряд нових можливостей етіотропної терапії цього контингенту хворих (Дзюблик Я. О., 2015).

За результатами аналізу роботи медичної служби в зоні АТО/ООС визначено, що близько 70% усіх звернень військовослужбовців Збройних сил України по медичну допомогу припадало на різноманітні соматичні захворювання і тільки 29,9 % становили травми, з яких лише 16,2 % унаслідок вогнепальних поранень. У середньому по медичну допомогу зверталось більш ніж 50 осіб щоденно, з яких до 30 – потребували стаціонарного лікування. В структурі соматичної патології провідне місце займали захворювання органів дихання, а серед них – ГРВІ та НП (Жаховський В. О. та співавт., 2015).

Дослідженнями Гончарова К. А. (2015) встановлено, що у військовослужбовців ЗСУ в більшості випадків у виникненні НП беруть участь не тільки бактеріальні але й вірусні збудники, серед яких найпоширенішими є віруси грипу А та парагрипу, риновірус та аденовірус.

В той же час, використання традиційних мікробіологічних методів дослідження дозволяють встановити причину захворювання лише в 30-50 % пацієнтів із НП, в зв'язку з чим на сьогоднішній день в ЗСУ найчастіше використовується тільки емпірична антибактеріальна терапія і практично не застосовуються противірусні засоби. Все це свідчить про те, що етіологічна діагностика та адекватна протимікробна терапія НП у мобілізованих для проведення служби в зоні АТО потребує подальшого удосконалення та підвищення їх ефективності.

Усе вищевикладене обумовило необхідність планування даної дисертаційної роботи, визначило її мету та завдання.

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи «Оптимізувати етіологічну діагностику та лікування хворих на гострі негоспітальні інфекції нижніх дихальних шляхів» (№ держ. реєстрації 0117U004170), що виконується в Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України».

Мета дослідження. Оптимізувати етіологічну діагностику вірусно-бактеріальної негоспітальної пневмонії III клінічної групи у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС та підвищити ефективність лікування цього контингенту хворих шляхом застосування противірусного засобу.

Завдання дослідження:

1. Розробити алгоритми етіологічної діагностики вірусно-бактеріальної негоспітальної пневмонії III клінічної групи у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС в період перебування їх у навчальному центрі та під час бойових дій.
2. Дослідити спектр та частоту етіопатогенів вірусно-бактеріальної негоспітальної пневмонії III клінічної групи у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС.

3. Встановити особливості клінічного перебігу вірусно-бактеріальної негоспітальної пневмонії III клінічної групи у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС.
4. Оптимізувати ефективність лікування хворих на негоспітальну пневмонію вірусно-бактеріальної етіології III клінічної групи серед мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС.
5. Вивчити фармакоеконімічні аспекти антимікробної терапії у хворих на негоспітальну пневмонію вірусно-бактеріальної етіології III клінічної групи у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС.

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

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

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні рентгенологічні, бактеріологічні, вірусологічні, фармакоеконімічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Встановлено, що захворюваність на негоспітальну пневмонію серед мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС тісно пов'язана із спалахи ГРВІ, як при перебуванні в навчальному центрі, так і під час проведення бойових дій.

Вперше в Україні розроблені та науково обґрунтовані нові підходи етіологічної діагностики НП на основі використання сучасних технологій ідентифікації бактеріальних і вірусних збудників, що дозволило створити та апробувати алгоритми визначення патогенів цього захворювання із застосуванням моноплексної і мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу та експрес-тестування швидкими ІХ-

тестами при перебуванні в навчальному центрі, а також швидких ІХ-тестів в зоні проведення бойових дій.

Встановлено, що причинами спалахів ГРВІ у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС можуть бути різні респіраторні віруси але найбільш часто – адено- та риновіруси. Серед бактеріальних патогенів НП III клінічної групи у цього контингенту хворих основними є *S. pneumoniae* та *S. aureus*.

З урахуванням етіології НП запропоновано шляхи оптимізації існуючих схем антимікробної терапії у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС, хворих на НП III клінічної групи, при перебуванні їх в навчальному центрі та під час бойових дій.

На основі проведеного фармакоеконімічного аналізу різних схем антимікробної хіміотерапії у хворих із НП III клінічної групи під час перебування в навчальному центрі науково обґрунтовано застосування антибактеріальних препаратів в поєднанні з противірусним засобом.

Практичне значення одержаних результатів.

Вперше в Україні розроблені та впроваджені диференційні алгоритми етіологічної діагностики НП у мобілізованих військвоослужбовців для проходження служби в зоні АТО/ООС, залежно від місця перебування та характеру проходження служби, на основі класичних бактеріологічних (бактеріоскопія і культуральні методи дослідження), а також нових технологій із використанням моноплексної і мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу і експрес-тестування швидкими ІХ-тестами, які дають можливість встановити причину цього захворювання в $(66,3 \pm 4,7) \%$ випадків.

Визначено особливості розвитку епідеміологічного процесу виникнення НП на тлі гострих респіраторно-вірусних інфекцій серед мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС. При цьому встановлено, що найбільший спалах НП під час перебування даного

контингенту військовослужбовців в навчальному центрі виник на тлі аденовірусної (квітень 2015 р.) і парагрипозної (січень-червень 2015 р.) інфекцій.

Доведено доцільність використання в комплексному лікуванні у хворих на вірусно-бактеріальну НП III клінічної групи поєднання антибіотиків та противірусного засобу – вітаглутаму, що дає можливість достовірно ($p < 0,05$) зменшити частоту інфекційних ускладнень, термін їх виникнення та тривалість антибіотикотерапії.

Оптимізовано підходи до використання антимікробної терапії, що дозволяє підвищити ефективність лікувальних заходів у хворих із вірусно-бактеріальною НП III клінічної групи.

Матеріали дисертації впроваджені в практичну діяльність терапевтичного відділення 407 військового госпіталю (місто Чернігів), терапевтичного відділення 9 військового госпіталю (сmt. Десна), терапевтичного та пульмонологічного відділень Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» (місто Київ), госпітальних відділень мобільних госпіталів зони проведення АТО/ООС.

Особистий внесок здобувача. Аналіз літературних джерел і патентної інформації за темою дисертації, відбір тематичних хворих та їх розподіл на групи, клініко-лабораторне обстеження та лікування хворих, аналіз отриманих результатів, статистична обробка даних, текстове і графічне оформлення дисертації проведене автором особисто. Висновки і практичні рекомендації сформульовані разом з науковим керівником.

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

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи обговорені на конференції «Сучасні підходи в діагностиці та лікуванні вірус-індукованих захворювань дихальних шляхів» (м. Київ,

2015); I національному конгресі пульмонологів України (м. Київ, 2018).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць, із них 6 – у фахових виданнях, рекомендованих Міністерством освіти і науки України (з них 3 – без співавторів), та 2 тез в матеріалах Конгресу.

Обсяг та структура дисертації. Матеріали дисертаційного дослідження викладені на 156 сторінках друкованого тексту, ілюстровані 16 рисунками та 6 таблицями. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, глави «Матеріали і методи дослідження», трьох розділів власних спостережень, аналізу та обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури, який включає 224 джерела, у тому числі 77 – латиницею.

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

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕПІДЕМІОЛОГІЮ, ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Епідеміологія та етіологія НП

Не дивлячись на значні успіхи досягнуті людством у діагностиці та лікуванні НП, це захворювання продовжує розглядатись як стан, що загрожує життю хворого і є головною причиною смерті від інфекційних хвороб. Воно також асоційоване з суттєвими соціальними і економічними збитками, яке несе суспільство в усьому світі (Фещенко Ю. І. та співавт., 2016; Мостовой Ю. М. та співавт., 2017; Дзюблик Я. О. та співавт., 2018; Чучалин А. Г. та співавт., 2014; Woodhead M. et al., 2011; NICE, 2014; Lim W. et al., 2016).

Так, в Україні, за даними офіційної статистики, захворюваність на пневмонію в 2016 р. склала 458,3 випадку на 100 тис. дорослого населення, що на 16 % вище відповідного показника у 2015 році. Найбільш значною захворюваність на НП була у Київський, Житомирський та Полтавський областях, відповідно – 827,7, 677,4 та 659,8 випадку на 100 тис. населення. Середня тривалість лікування хворого на НП в стаціонарі в Україні становила 12 днів і суттєво перевищувала даний показник в розвинутих країнах світу. Смертність від цієї недуги в Україні в 2016 р. становила 14,1 випадку на 100 тис. дорослого населення, що на 21,6 % більше ніж у 2015 р. Тобто померло приблизно 3 % дорослого населення, що захворіло на НП [186, 187].

Згідно з результатами зарубіжних епідеміологічних досліджень, захворюваність дорослих осіб (18 років та старше) на НП коливається в широкому діапазоні: від 1 до 11,6 випадку на 1000 осіб молодого та середнього віку і до 25–44 випадків на 1000 осіб старших вікових груп (65 років та більше). В США щорічно реєструють 5,6 млн хворих на НП, з яких

біля 1,7 млн госпіталізують. З числа останніх безпосередньо від НП щорічно помирають біля 100 тис. осіб (Jain S. et al., 2015). Протягом року загальна кількість дорослих хворих (18 років та старше) на НП в 5 країнах Європи (Великобританія, Франція, Італія, Німеччина, Іспанія) перевищувала 3 млн осіб [6, 120, 124].

У Великій Британії кожен рік хворіє на НП 0,5–1 % дорослих осіб. Ця недуга діагностується у 5–12 % пацієнтів із інфекцією нижніх дихальних шляхів. З числа хворих на НП госпіталізують у стаціонар 22–42 %, смертність серед яких коливається від 5 % до 14 %. До відділення інтенсивної терапії госпіталізують 1,2–10 % дорослих пацієнтів із тяжким перебігом захворювання [154, 155].

При НП найнижчу летальність (1–3%) реєструють у осіб молодого та середнього віку без супутніх захворювань. У осіб старших вікових груп за наявності супутніх захворювань (серцево-судинне захворювання, хронічне обструктивне захворювання легень, злоякісне новоутворення, алкоголізм, цукровий діабет, захворювання нирок та печінки, ожиріння та ін.), а також у випадку тяжкого перебігу НП цей показник досягає 15–30 %. [1, 3, 56, 97]

Негоспітальна пневмонія на сьогоднішній день в усьому світі продовжує залишатись вкрай актуальною і до кінця не вирішеною проблемою. Перш за все, це стосується визначення причини захворювання та використання відповідної цілеспрямованої етіотропної терапії [55, 108, 109]. Особливо важливі дані аспекти у хворих на НП, що потребують, госпіталізації в стаціонар, оскільки в цьому випадку немає можливості застосовувати рутинні тривалі за часом мікробіологічні методи дослідження, а також відтермінувати початок використання антимікробних препаратів і призначати багато курсів цих лікарських засобів [124, 127, 128].

Етіологія НП вивчена досить добре, проте епідеміологічні дослідження і далі тривають, постійно додаючи нової інформації. Певні відмінності у частоті виявлення того чи іншого збудника в різних роботах пов'язані з деякими географічними особливостями, неоднорідністю досліджуваних

груп хворих за віком, тяжкістю процесу, наявністю супутніх захворювань та іншими факторами. В досить значному відсотку випадків (більш ніж 50 %) виділити збудник інфекції не вдається, що обумовлено недосконалістю методів дослідження, або втратою мікроорганізмів. До факторів, які зменшують вірогідність ідентифікації патогену, відносять похилий вік хворого, супутні захворювання серцево-судинної системи і нирок, наявність інтерстиціальної замість альвеолярної інфільтрації за даними рентгенологічного обстеження [168, 176]. Етіологічним чинником розвитку НП можуть бути також декілька різних видів мікроорганізмів одночасно: зустрічаються як бактеріальні так і вірусно-бактеріальні асоціації збудників [139, 142]. Серед госпіталізованих імунокомпетентних хворих частота полімікробних асоціацій при НП, за даними деяких авторів, досягала 26 % [141, 172]. Основними збудниками НП є *S. pneumoniae* та *H. influenzae*. Значно рідше їх причиною можуть бути: *M. catarrhalis*, *S. aureus* і *M. pneumoniae*. У хворих літнього віку та дітей в значному відсотку випадків інфекційний процес викликають декілька збудників. Респіраторні віруси також посідають одне із провідних місць в структурі збудників НП. В епідемічні періоди, під час спалахів гострих респіраторних вірусних інфекцій та грипу частота первинних вірусних пневмоній є дуже високою. Клінічні випадки тяжкого перебігу захворювання можуть бути зумовлені такими патогенами як легіонела (*L. pneumophila*), метицилінорезистентний стафілокок (MRSA), синьогнійна паличка (*P. aeruginosa*), клебсієла (*K. pneumoniae*), коксієла (*C. burnetii*) та іншими мікроорганізмами. [75, 103, 126] В останні роки почастишали випадки виявлення в суспільстві таких традиційно госпітальних збудників як метицилінорезистентний стафілокок та синьогнійна паличка [10,19]. Велике соціально-економічне значення мають спалахи НП, викликані вірусом пташиного грипу А Н₅Н₁, які супроводжуються високою (більше 50 %) летальністю серед осіб молодого віку [8, 24, 30]. У 2009 р. спалахи тяжкої пневмонії у світі (в тому числі і в Україні) були пов'язані з вірусом грипу А Н₁Н₁ і його поєднанням із такими

традиційними збудниками пневмонії як пневмокок і стафілокок [50, 85].

В основі неефективного лікування хворих із НП в багатьох випадках лежить феномен резистентності мікроорганізмів до антибіотиків. Виникнення стійкості і поширення її серед мікроорганізмів є природним процесом, який з'явився у відповідь на широке застосування антибактеріальних препаратів у клінічній практиці [4, 83]. На даний час переважну більшість НП викликають *S. pneumoniae* та *H. influenzae*. При цьому пневмокок є збудником захворювання більше ніж в 30–50 % випадків [27, 29], а гемофільна паличка – в 5–18 % випадків [46, 216].

Пневмокок – це мікроорганізм, який колонізує верхні відділи дихальних шляхів і ротову порожнину. Він передається від людини до людини повітряно-крапельним шляхом. Серед здорових дітей частота його безсимптомного носійства коливається в межах 23–36 % [17, 23], а серед здорових дорослих цей показник складає біля 15 % [69, 70]. Наведені дані є надзвичайно важливими в зв'язку з тим, що колонізація є первинною ланкою розвитку інфекційного процесу, і саме назофарингеальні штами пневмококу у процесі еволюції першими набувають стійкості до антимікробних препаратів [25]. Пневмокок є одним із основних збудників не тільки негоспітальної пневмонії, але й менінгіту, середнього отиту, синуситів та бактеріємії у хворих різних вікових груп.

Терапія пневмококових інфекцій протягом багатьох років базувалась на застосуванні пеніциліну в зв'язку з його високою активністю по відношенню до цього збудника.

З моменту появи перших повідомлень щодо виділення помірно стійких до пеніциліну штамів пневмококів у 1967 році, резистентність даного патогену до різних класів антимікробних препаратів неухильно зростає [33, 203]. З 1980-х років проблема резистентності пневмококу досягла глобального значення. Вперше мультирезистентний штам пневмококу був виділений у 1977 у Південній Африці. Із середини 90-х років минулого століття резистентність *S. pneumoniae* до бета-лактамів, макролідів та

фторхінолонів стає актуальною проблемою в багатьох регіонах світу [13, 162]. Крім того, зустрічаються повідомлення щодо виділення штамів пневмококів, стійких до ванкоміцину [193, 211].

На сьогоднішній день встановлено, що НП викликають багато різних збудників. Так, із тканини легень, померлих від НП, вдалося виділити понад сто видів мікроорганізмів. При цьому, окрім традиційних бактеріальних етіопатогенів (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, грамнегативних ентеробактерій), до виникнення захворювання призводять атипові мікроорганізми (*L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*), віруси, грибки та інші [1, 73, 92].

Віруси посідають одне з провідних місць у патології людини, спричиняючи до 80 % усіх інфекційних захворювань [3, 37, 122]. Роль вірусів у патології людини невпинно зростає, відкриваються нові віруси, накопичуються докази участі цих збудників у хворобах, які раніше етіологічно і патогенетично з ними не пов'язувалися.

Провідне місце в структурі вірусної інфекційної патології займають респіраторні захворювання, доля яких в 2010 р. в Україні складала біля 95 % [41, 120]. В їх виникненні і розвитку приймають участь більш ніж 200 видів вірусів, причому особливість клінічної картини кожного з них зумовлена тропізмом вірусу до відповідної ділянки дихальних шляхів [86]. Встановлено, що віруси викликають більше 10 % НП [61, 158].

S. Choi et al. (2012) при проведенні бактеріологічних та вірусологічних досліджень у 64 пацієнтів, що надійшли до стаціонару в Південній Кореї з діагнозом НП, бактерії виявили в 22 (34,4 %) випадків, а віруси – в 26 (40,6 %) випадків. Серед останніх найчастіше ідентифікували респіраторно-синцитіальний вірус, вірус грипу А, парагрипу, метапневмавірус, риновірус та коронавірус. Автори зробили висновок про те, що реальна частота тяжкої НП вірусної етіології значно вища, ніж та, яку очікують лікарі-інтенсисти в своїй рутинній практиці за відсутності проведення вірусологічних досліджень.

Серед 88 пацієнтів, які надійшли до декількох ВІТ в Італії з приводу гострої інфекції нижніх дихальних шляхів у зимово-весняний сезон, у 69 (78,4 %) з них виявили вірусну інфекцію [207].

Французькі дослідники В. Visseaux et al. (2016) визначили, що при обстеженні 174 пацієнтів із НП, які перебували на лікуванні у стаціонарі, в 46 (26 %) випадків встановлена бактеріальна етіологія захворювання, в 53 (30 %) – вірусна, в 45 (26 %) – змішана та в 30 (18 %) випадків етіологія захворювання не була встановлена. Серед вірусних збудників найчастіше виявляли віруси грипу А, риновірус, коронавірус, метапневмавірус, респіраторно-синциціальний вірус. Ті ж самі автори (Visseaux В. et al., 2017), за результатами використання методу ПЛР, показали, що в період з 2011 по 2016 рр. при аналізі 1944 зразків біологічного матеріалу, взятих у пацієнтів, які були госпіталізовані з приводу НП, позитивними на респіраторні віруси були 26,2 %. Тобто кожен четвертий пацієнт мав вірусну етіологію пневмонії. При цьому в зимовий період найчастіше виявляли віруси грипу, а у літній – пікорнавіруси (риновіруси та ентеровіруси).

За даними van Someren GreÂve F. et al. (2016), позитивні вірусологічні тести в період епідемії грипу були у 34 % пацієнтів із НП, які перебували на лікуванні у ВІТ, а поза періодом епідемії – у 19 %. Подібні результати отримані J. Walter, R. Wunderink (2017). Автори вважають, що у імунокомпетентних пацієнтів із інфекціями нижніх дихальних шляхів важливу роль в виникненні і розвитку захворювання відіграють риновіруси, аденовіруси, віруси респіраторно-синцитіальної інфекції та метапневмовіруси. На підставі отриманих даних, вони зробили висновок о доцільності перегляду парадигми щодо етіологічної структури цих інфекцій і про тотальне домінування бактеріальних збудників, як це вважалось раніше.

Таким чином, наведені результати досліджень свідчать про те, що при середньотяжкому–тяжкому перебігу НП в етіологічній структурі збудників

віруси займають значне місце, причому суттєво більше, ніж при легкому перебігу захворювання. В зв'язку з цим виникає необхідність в більш широкому впровадженні та застосуванні сучасних мікробіологічних методів діагностики, які б підвищили ефективність виявлення патогенів НП.

1.2. Сучасні методи етіологічної діагностики НП

Для встановлення етіології НП в лабораторній діагностиці застосовується декілька підходів – мікробіологічний, імунологічний і генетичний. Загальноприйнятим і найбільш широко вживаним є мікробіологічний підхід, який дозволяє ідентифікувати збудник і вивчити певні його властивості. Серед найбільших недоліків даного методу є низька частота виділення збудника з клінічного матеріалу хворого. За даними деяких авторів, ідентифікувати збудник НП вдається в 40–60 % випадках [42, 45, 67, 170]. Це пов'язано із факторами, які залежать від хворого (якість матеріалу, фаза захворювання, вживання антибіотиків), медичного персоналу (якість взяття матеріалу, його збереження і транспортування в лабораторію) та лабораторії (кваліфікація працівників, наявність поживних середовищ, реактивів, тощо). Мікробіологічний метод вимагає значної кількості часу (від 3–4 діб до кількох тижнів). У зв'язку з цим вважається в більшості випадків недоречним застосування даного методу на амбулаторному етапі обстеження хворого [116, 169, 205]. У госпіталізованих хворих із НП об'єм досліджень звичайно визначається тяжкістю стану, при цьому мікробіологічні дослідження повинні проводитися обов'язково. Стандартом вважають застосування прямих методів: дослідження мокроты або промивних вод бронхів методом мікроскопії мазку, пофарбованого за Грамом, із подальшим виділенням культури мікроорганізму та визначенням його чутливості до антибактеріальних препаратів. У хворих із тяжким перебігом НП також необхідно проводити посіви крові. В тих клінічних випадках, коли існують показання для плевральної пункції або бронхоскопії, дослідження

плевральної рідини або рідини бронхоальвеолярного лаважу може значно збільшити імовірність виділення збудника [110]. Не дивлячись на те, що в ряді робіт була доведена відсутність впливу результату первинного мікробіологічного дослідження на перебіг НП у госпіталізованих хворих, більшість клініцистів вважає, що ідентифікація збудника допомагає при виборі етіотропної терапії, особливо у пацієнтів із тяжким перебігом захворювання [35, 62].

В останні роки все ширше застосовується імунологічний підхід, який дозволяє виявляти специфічні антитіла класів IgM, IgG, IgA, їх авідність (серологічний метод), антигени мікроорганізмів та специфічну клітинну відповідь. До переваг імунологічного підходу можна віднести швидкість й високу повторюваність результатів аналізу, можливість стандартизації та автоматизації досліджень, високу пропускну здатність за низької вартості досліджень. Із недоліків такого підходу можна виділити низьку чутливість, що особливо актуально для прямих методів, а також необхідність у додатковому використанні підтверджуючих тестів. Для непрямих методів, до яких відносять серологічний метод, характерною є невідповідність принципам причинної обумовленості асоціації. Сучасна медицина має значний досвід застосування таких методів, як ІФА, РІА, ІБ, пряма й непряма імунофлюоресценція, та ін. Ці методи дозволяють виявляти антигени мікроорганізмів (прямі методи) або специфічні антитіла до них (непрямі або опосередковані методи) у біологічних рідинах хворого (сеча, цільна кров, сироватка або плазма крові, слина і т.п.). Прості швидкі тести також засновані на використанні різних типів імунологічних реакцій. На відміну від ІФА, РІА, імунофлюоресценції та ІБ, швидкі тести практично при тих самих показниках чутливості та специфічності, не потребують застосування коштовного спеціального обладнання. До переваг швидких тестів належать також надзвичайно короткий час для отримання результатів, простота у використанні та невисока вартість, точність і надійність, гнучкість в застосуванні різних форматів тестів, прості умови

зберігання (2–30°C), можливість їх застосування медичним персоналом без наявності відповідної лабораторної кваліфікації. В пульмонології провідне місце посідають швидкі тести для виявлення антигенів пневмококу і легіонели в сечі. Найбільш інформативним у даний час є тест для виявлення антигенів *Legionella spp.* в сечі хворих. Міжнародні настанови із лікування НП рекомендують застосування ІХА-тестів для виявлення антигенів *L. pneumophila* у сечі хворих із нетяжким перебігом за наявності епідеміологічних показань, а також в усіх госпіталізованих хворих поряд із іншими методами обстеження [82, 84]. Швидкий ІХА-тест дозволяє за 15 хвилин провести ранню діагностику інфекції, викликаной *L. pneumophila* першої серогрупи. В той самий час інші серотипи або інші види роду *Legionella* не виявляються, хоч перехресна реактивність для них є притаманною [91, 111]. Цінність даних тест-систем є вищою ще й внаслідок того, що виділення культури *L. pneumophila* займає близько 3–4 діб, й позитивний результат експрес-тесту може виявитись найбільш раннім свідченням інфекції. Для ІХА-тестів чутливість відповідно складає 55,5 % для неконцентрованої сечі та 97,2 % для концентрованої [175]. Для порівняння чутливість тест-систем для ІФА при дослідженні неконцентрованої сечі складає 63–67 %, а при дослідженні концентрованої – 86–89 % [151]. Основним обмеженням комерційних тест-систем є те, що вони спрямовані на виявлення антигенів першого серотипу *L. pneumophila*, який є найбільш розповсюдженим при легіонельозній інфекції. Крім того, протягом перших 3–5 діб від початку захворювання результат тесту може бути псевдонегативним [217, 223].

Швидкий ІХ-тест для виявлення пневмококової інфекції базується на тих самих принципах, що й легіонельозної: він застосовується для якісного виявлення антигену *S. pneumoniae* в зразках сечі пацієнтів із симптомами пневмонії, менінгіту і деяких інших захворювань. Заявлена виробником чутливість методу складає 86 %, а його специфічність – 94 %. Згідно даних незалежних дослідників чутливість даного тесту у порівнянні із

культуральним методом складає близько 80 % [173]. Застосування швидкого пневмококового ІХА-тесту виглядає перспективним у пацієнтів, які вже отримували системну антимікробну хіміотерапію, оскільки попередній прийом антибіотиків суттєво знижує інформативність культурального методу дослідження, особливо в разі неможливості отримання якісного зразку мокроти [53, 100].

Новітнім в етіологічній діагностиці НП є генетичний підхід, який включає в себе всі специфічні методи, спрямовані на аналіз молекули ДНК або РНК. Широкого розповсюдження набуває виділення геномів за допомогою ПЛР, ПЛР із зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР), а також ПЛР у реальному часі. До переваг методу ПЛР відносять високу специфічність і чутливість, можливість диференційної штамової діагностики, можливість швидкої ідентифікації збудника. Розроблено протоколи ідентифікації *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *B. pertussis* та цілого ряду респіраторних вірусів [66, 107]. Однак надзвичайно висока чутливість методу може поставити отримані результати під сумнів у зв'язку з тим, що досить важко відрізнити активну інфекцію від колонізації чи перенесеної інфекції. Зараз єдиним ампліфікаційним аналізом для респіраторних мікроорганізмів, який отримав схвалення Управління по контролю за медикаментами і продуктами харчування США (Food and Drug Administration), є ідентифікація *M. tuberculosis* [167, 221].

Використання сучасних методів ампліфікації нуклеїнових кислот для етіологічної діагностики вірусних інфекцій є виправданим, особливо під час епідемій респіраторних вірусних інфекцій (частіше грипу). Що до бактеріальних інфекцій, викликаних атиповими збудниками, проведення ПЛР-діагностики може мати велике клінічне значення за умови швидкого отримання результатів.

Хоча молекулярно-біологічні методи є найбільш перспективними, поки що вони знаходять обмежене застосування в пульмонології [90, 136]. Місце ПЛР в етіологічній діагностиці НП остаточно не визначено, оскільки

доступні тест-системи потребують валідації, а отримані результати не завжди однозначно узгоджуються з клінічним перебігом захворювання [52, 72]. Безумовно, молекулярно-біологічні тести слід використовувати у випадках із атиповими збудниками, а методики визначення типових патогенів НП повинні бути удосконалені [213, 218].

1.3. Сучасні принципи антимікробної хіміотерапії хворих на НП

Основні підходи до терапії хворих НП детально висвітлено в міжнародних та національних керівництвах/рекомендаціях, а саме:

1. Американського товариства інфекційних хвороб/Американського торакального товариства 2007 р. [205].
2. Британського торакального товариства 2009 р. [116].
3. Російського респіраторного товариства і Міжрегіональної асоціації з клінічної мікробіології та антимікробної хіміотерапії 2010 р. [72, 98].
4. Європейського респіраторного товариства 2011 р. [170].
5. Експертами National Institute for Health and Care Excellence – NICE, 2014 [174].

В Україні за минулі 17 років колективом провідних спеціалістів нашої країни чотири рази розроблялися клінічні рекомендації з діагностики та лікування основних НІДШ. Перші три були затверджені наказом МОЗ України № 311 від 30.12.1999 р., другі – наказом МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р. і треті – наказом МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. [30]. Четверті рекомендації були затверджені рішенням президії Національної академії медичних наук України, протокол № 12/6 від 10.11.2016 р. [28, 38]. Відповідно до прийнятих у світовій практиці принципів клінічні настанови підлягають уточненню і доповненню кожні 3–5 років. Це в повній мірі стосується і рекомендацій щодо діагностики і лікування хворих із НП. До причин, які зумовлюють необхідність внесення змін в діючі клінічні рекомендації відносять появу нової інформації щодо епідеміології

респіраторних інфекцій, зміна частоти та профілю резистентності актуальних збудників під тиском антимікробної хіміотерапії, вдосконалення методик експрес-ідентифікації патогенів, поява нових препаратів та методик лікування [29, 71].

В усіх, без виключення, рекомендаціях підкреслюється, що антимікробна хіміотерапія хворих на НП повинна бути емпіричною. Традиційні підходи до антибіотикотерапії, що використовували раніше, такі як, наприклад, синдромологічний (типова чи атипова пневмонія) довели свою хибність [66, 125]. Використання підходу на основі врахування індивідуального ризику смертності дозволяє виділити, по-перше, хворих із низьким ризиком та легким перебігом НП, лікування яких необхідно проводити в амбулаторних умовах, по-друге, пацієнтів із підвищеним ризиком (середньої тяжкості перебіг), яких слід лікувати в умовах стаціонару, по-третє, хворих із тяжким перебігом НП і високим ризиком летального наслідку, лікування яких слід проводити у відділеннях інтенсивної терапії. Було доведено, що успіх лікування хворих на НП залежить від швидкості призначення адекватної антибіотикотерапії [101]. Другою запорукою успішного лікування є правильний вибір антимікробних хіміопрепаратів для стартової терапії [31]. Для цього необхідно враховувати загальноприйнятий спектр традиційних збудників НП в залежності від ступеню тяжкості захворювання і наявності супутньої патології, регіональний і місцевий профіль антибіотикорезистентності патогенів, а також індивідуальні особливості пацієнта щодо переносимості/токсичності антибіотиків.

Основу лікування хворих на НП, що потребують госпіталізації, складають антимікробні засоби, серед яких провідне місце займають сучасні антибактеріальні препарати. Призначення останніх є обов'язковим заходом в емпіричній терапії усіх хворих на НП. Метою антибактеріальної терапії є ерадикація збудників захворювання, яка може бути досягнута через 7-14 днів від її початку. Антибіотикотерапію слід розпочинати відразу після

надходження до ВІТ: протягом перших 4 год з моменту госпіталізації, а при наявності септичного шоку – протягом 1 год (Kumar A. et al., 2006). Зокрема в метааналізу, проведеному S. Sterling et al. (2015), ефект призначення антибіотику протягом 1 год проаналізовано у 11 тис. хворих. При цьому величина ефекту від такого призначення суттєво варіювала в різних дослідженнях [20, 26, 36, 44]. Певна (коротка) затримка з початком антибіотикотерапії, на думку авторів, може бути виправдана лише для забору матеріалу (мокротиння, кров) на бактеріоскопію і посів на поживні середовища. Виявлення при бактеріоскопії значної кількості грампозитивних чи грамнегативних бактерій може суттєво полегшити правильний вибір препарату для стартової антибіотикотерапії. Проте, якщо забір матеріалу може суттєво затримувати час введення антибіотику, то така затримка недопустима.

У хворих на НП, які потребують госпіталізації, необхідно використовувати комбіновану антибіотикотерапію, що включає в себе внутрішньовенне введення бета-лактама та макроліда. Про це свідчать цілий ряд рандомізованих контрольованих досліджень та їх метааналізи [43, 47]. В якості альтернативи може застосовуватись фторхінолони III-IV поколінь (левофлоксацин, моксифлоксацин) в комбінації з бета-лактамом (захищені напівсинтетичні пеніциліни, карбапенеми). Окрему підгрупу складають пацієнти, у яких захворювання може бути викликано синьогнійною паличко. В таких випадках використовуються в якості препаратів вибору внутрішньовенно антипсевдомонадний цефалоспорин III–IV покоління (цефтазидим, цефоперазон/сульбактам, цефепім) у поєднанні з аміноглікозидом чи ципрофлоксацином або левофлоксацином [58, 65, 77]. Як альтернативну терапію у найбільш тяжкого контингенту необхідно використовувати карбапенем (іміпенем або меропенем, або доріпенем) у поєднанні з аміноглікозидом або ципрофлоксацином (левофлоксацином) (Фещенко Ю. І. та співавт., 2016). Вкрай важливо оцінити ефективність стартової антибіотикотерапії вже через 48 год і, при її неефективності

замінити препарати [11, 60].

Останнім часом з'явилося достатньо переконливих даних, які аргументують скорочення терміну застосування антибіотиків у хворих, у яких за допомогою ефективної початкової антибіотикотерапії вдалося досягнути клінічного ефекту. Якщо кілька років тому у пацієнтів із НП, що потребують госпіталізації, існували рекомендації проводити антибіотикотерапію 10-14 днів, то зараз (за умов отримання клінічного ефекту) цілком достатньою є тривалість курсу 7-10 днів [40].

Різноманітний спектр дії вірусів на організм людини, широке розповсюдження цих інфекцій, тяжкий перебіг та тяжкі ускладнення обумовлюють актуальність розробки засобів боротьби з ними. Одним з таких засобів є хіміотерапія та хіміопрофілактика, тобто лікувальне і, по можливості, профілактичне застосування речовин хімічного чи природного походження, здатних вибірково пригнічувати репродукцію вірусів в клітині мікроорганізму [14].

На сьогодні з успіхом у комплексному лікуванні респіраторних вірусних інфекцій застосовуються різноманітна противірусна хіміотерапія, яка дозволяє зменшити тяжкість захворювання та мінімізувати ризик розвитку ускладнень. Це підтверджується світовим і вітчизняним досвідом застосування противірусних препаратів як з прямим механізмом дії (засоби, що пригнічують різні стадії репродукції вірусу), так і з опосередкованим (через оптимізацію імунної відповіді). Основні вимоги до противірусного препарату були сформульовані А. І. Кисельовим [63]:

- пригнічення унікальної для кожного вірусу стадії репродукції та біосинтезу вірусних макромолекул (забезпечення вибіркової дії препарату);

- перетворення противірусного препарату на активну форму виключно в інфікованій клітині (забезпечення низької токсичності);

- неможливість включення до складу ДНК нормальних клітин організму людини;

- відсутність токсичності для нормальних клітин організму людини;
- швидке потрапляння до інфікованих клітин;
- проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр;
- виділення з організму незмінним чи у вигляді нетоксичних метаболітів;
- можливість перорального використання;
- зручна схема застосування (1–2 рази на день);
- безпечність у разі короткої або тривалої схеми хіміотерапії.

На наш погляд, всім цим вимогам в повній мірі відповідає новий противірусний препарат вітаглутам. Активний компонент препарату є низькомолекулярним з'єднанням, аналогом природного пептидоаміну, що виділений із нервової тканини морського молюску *Aplysia californica*. В ряді експериментальних досліджень показана інгібуюча дія вітаглутаму на репродукцію вірусів грипу А і В, парагрипу, аденовірусів, а також вірусів, які викликають респіраторно-синцитіальну інфекцію. Крім того, вставлений вплив цього препарату на показники неспецифічної імунної відповіді [34, 54].

Механізм дії вітаглутаму заснований на його здатності пригнічувати репродукцію вірусів на етапі ядерної фази, гальмувати міграцію знову синтезованого нуклеопептиду вірусів з цитоплазми в ядро клітини [49]. Вітаглутам модулює функціональну активність системи інтерферону за рахунок підвищення його рівню в плазмі та стимулює альфа- і гама-інтерферонпродукуючу здатність лейкоцитів. Прийом вітаглутаму супроводжується збільшення вмісту Т-клітин та цитотоксичних лейкоцитів, що мають противірусну і кілерну активність, по відношенню до трансформованих вірусом клітин. Крім противірусної дії, вітаглутам також викликає протизапальний ефект, який пов'язаний зі здатністю активної субстанції пригнічувати продукцію протизапальних цитокінів (інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-6 та фактору некрозу пухлини) і зменшувати активність мієлопероксидази [19, 42, 79].

В експериментальному дослідженні Г. А. Галегова та співавт. [9] було встановлено, що вітаглутам – малотоксичне сполучення для культури клітин MDCK, при цьому концентрація препарату 1000 мкг/мл не досягає величини ЦПД50. В роботі відмічено, що при інфікуванні вірусом грипу А(Н1N1) в дозі 0,01 ЦПД50/мл вітаглутам в концентрації 250–400 мкг/мл забезпечує попередження розвитку вірусіндукованого цитопатичного ефекту. При багатократному пасуванні вірусу в зростаючій концентрації вітаглутаму в культурі клітин MDCK, резистентних до препарату, мутантів отримано не було. Протигрипозна активність вітаглутаму зберігалась на тому ж рівні і через 60 та 90 хвилин після його введення.

Експериментальне вивчення ефективності вітаглутаму при інтраназальному інфікуванні вірусом грипу А (H₅N₁) білих щурів дозволило встановити, що досліджуваний препарат, який застосовувався за схемами профілактики і лікування, надійно захищав тварин від загибелі [18]. Ефективна доза для профілактики грипозної інфекції склала 5 мг/кг (захисна ефективність 46,7 %), а для лікування – 15 мг/кг (захисна ефективність 35,0 %).

В роботі Л. Н. Шишкіної та співавт. доведено, що вітаглутам ефективно пригнічує розмноження штамів пандемічного вірусу грипу A/California/04/2009 (H₁N₁)v, A/California/07/2009 (H₁N₁)v, A/Moscow/225/2009 (H₁N₁)v і A/Moscow/226/2009 (H₁N₁)v, а також штаму вірусу грипу A/Aichi/2/68 (H₃N₂) у легенях інфікованих щурів. Титри цих штамів у гомогенатах легень знижуються після перорального введення вітаглутаму інфікованим щурам. [20]

Згідно даних В. В. Зарубаєва та співавт. , вітаглутам, крім прямої активності по відношенню до вірусу парагрипу, має неспецифічну цитопротекторну дію. Застосування даного препарату значно зменшує долю клітин бронхіального епітелію, що загинули в гостру стадію інфекції [76].

Експериментальне вивчення ефективності вітаглутаму свідчить, що в концентраціях 100 і 200 мкг/мл препарат повністю захищає клітини від

цитопатичної дії аденовірусу за рахунок пригнічення його репродукції [29, 32].

На даному етапі здійснюється накопичення відомостей про його ефективність у хворих із ГРВІ, вірус-індукованим загостренням бронхіальної астми та вірусно-бактеріальною НП. Так, в роботах Л. В. Колобухіної та співавт. [42, 77, 78] встановлена висока клінічна ефективність вітаглутаму у хворих грипом і ГРВІ, що були викликані вірусами парагрипу, аденовірусами, а також респіраторно-синцитіальним вірусом. Автором відмічено, що призначення цього препарату в перші 48 год. хвороби призводить до достовірного скорочення періоду лихорадки, інтоксикації та катаральних симптомів. Вітаглутам викликає ефективну реабілітацію імунної, інтерференової та цитокінової систем, знижує вірусне навантаження, перешкоджає активації бактеріальної інфекції і тим самим скорочує строки хвороби. Препарат має відмінний профіль безпеки: у жодному випадку не було зафіксовано побічних чи токсичних ефектів.

О. Я. Дзюбликом та співавт. (2012) встановлено, що використання вітаглутаму в комплексній терапії у хворих із вірус-індукованим загостренням бронхіальної астми достовірно скорочує (в середньому на 1–2 дні) період лихоманки, зменшує прояви і тривалість симптомів інтоксикації, катаральних явищ, а також знижує частоту розвитку бактеріальних ускладнень на 14,8 %. Автор вважає доцільним застосування даного препарату у цього контингенту пацієнтів, особливо в перші 36 годин від початку загострення [39].

Я. О. Дзюблик (2015) довів ефективність та безпеку вітаглутаму у хворих із вірусно-бактеріальною НП. Автором показано, що цей засіб дозволяє достовірно ($p < 0,05$) зменшити частоту інфекційних ускладнень, термін досягнення позитивних результатів лікування та тривалість антибіотикотерапії [38].

Таким чином, на сьогодні відразу декілька заходів при НП довели свою ефективність. Серед них слід відмітити наступні: застосування шкал

для проведення медичного сортування і визначення місця лікування, ефективна діагностика та лікування дихальної недостатності та септичного шоку, забір культури до призначення антибіотику, раннє рентгенологічне обстеження, рання антибіотикотерапія відповідно до останніх рекомендацій, тощо. Багато з них увійшли до міжнародних стандартів, національних клінічних настанов та локальних клінічних протоколів [140]. Проте виконання всіх аспектів клінічних протоколів (усього комплексу заходів) завжди проблематичне і рідка виконується належним чином. Тому в якості окремого заходу підвищення ефективності лікування виділяють перевірку знання та комплаєнтності (точності) дотримання/виконання протоколів і кожного з заходів, що внесені до нього окремо [180, 181, 191]. Для підтвердження ефективності таких заходів зазвичай визначають рівень дотримання протоколу та рівень летальності до проведення інтенсивних тренінгів та застосування адміністративних заходів щодо впровадження елементів протоколів в щоденну практику. Після застосування цих заходів знову визначають рівень комплаєнтності та летальності. Зазвичай такі зусилля супроводжуються поліпшенням основних результатів лікування, в т.ч. і при середньотяжкій НП [171, 184, 202]. В деяких провідних клініках були розроблені і впровадженні електронні системи, які допомагають лікарю оцінити хворого за шкалами і на основі цієї оцінки система надає йому клінічні поради щодо вибору відділення, в яке слід госпіталізувати пацієнта, і допомагає прийняти інші клінічні рішення (Dean N. C. et al., 2015).

1.4. Негоспітальна пневмонія у військовослужбовців Збройних сил України в зоні АТО/ООС

Захворювання органів дихання є найбільш розповсюдженою патологією військовослужбовців. НП разом з грипом, гострими респіраторними вірусними інфекціями та гострими бронхітами займають перше місце в структурі захворювань внутрішніх органів у

військовослужбовців по призову і контракту (1-2). Факторами, що підвищують ризик виникнення НП, є міграція молодого поповнення до міста проходження військової служби, знаходження в організованому колективі, вплив нових клімато-географічних обставин (Слесаренко О. П., 2008). Прибуття до нового місця служби викликає адаптаційну напругу захисних систем організму, а у деяких осіб вищеперераховані фактори призводять до дизадаптаційних розладів (преморбідний фон) та хворобам дизадаптації, з яких провідною є НП (3-4).

Проблема НП у військовослужбовців строкової служби залишається однією з найбільш гострих у військовій медицині. Практично щорічно в окремих навчальних центрах ЗСУ серед молодого поповнення реєструються спалахи НП з ростом захворюваності більше 250 % [110].

Пневмонія не менш актуальна і в умовах ведення бойових дій. При цьому спостерігається збільшення інфекційної захворюваності, що обумовлено рядом причин: внаслідок вживання інфікованої води (холери, черевного тифу, дизентерії, гострих кишкових інфекцій), у зв'язку з відсутністю вакцинації (гострих респіраторних захворювань, туберкульозу, малярії, кору, дифтерії, поліомієліту) та ін. Під час Великої світової війни частота НП складала 49,3 % в структурі всіх хвороб органів дихання. Аналогічна ситуація відмічалась і в періоди локальних війн та збройних конфліктів. Під час локальної війни в Афганістані питома вага пневмонії від загальної терапевтичної патології склала 37,3 % (5-6). Серед польських військовослужбовців під час війни в Іраку (2003-2004 рр.) та Афганістані (2003-2005, 2009, 2010 рр.) гострі респіраторні захворювання і пневмонія були найбільш поширеними [121, 123].

Поряд із негативним впливом на здоров'я військовослужбовців та підризом боєздатності військових частин НП наносить значні економічні збитки.

Розгортання навесні 2014 р. агресії проти України з боку Російської Федерації під прикриттям «народних республік» поставило нашу державу і

її Збройні Сили перед обличчям найсерйознішої кризи за всі роки незалежності. Адекватною відповіддю стало оголошення 14 квітня 2014 р. початку Антитерористичної операції (АТО), зона якої охопила Донецьку, Луганську області та Ізюмський район Харківської області.

Участь в АТО беруть як правоохоронні органи, так і Збройні Сили України, а із «поліцейської» акції вона переросла у повномасштабні бойові дії – знову ж таки «завдяки» активному і безпосередньому втручання Росії. Величезна роль у таких умовах належить медичному забезпеченню військ (сил), задіяних в операції [22, 131, 143]. Сучасне керівництво системою медичного забезпечення ЗС України базується на науково-обґрунтованих принципах управління, які полягають у: забезпеченні готовності сил та засобів медичної служби до виконання завдань за призначенням; здійсненні лікувально-евакуаційного забезпечення своєчасно, безперервно та відповідно до сучасних досягнень медичної науки. Принцип готовності сил і засобів медичної служби пов'язаний з трьома складовими якісної організації медичного забезпечення, а саме: дієве управління, наявність кваліфікованого персоналу та належне матеріально-технічне забезпечення (у тому числі спеціальний вид матеріально-технічного забезпечення для військових медичних частин (підрозділів) – медичне постачання) [9, 15, 63].

За офіційним визначенням сутність лікувально-евакуаційних заходів полягає у своєчасному, послідовному та спадкоємному проведенні пораненим і хворим необхідних лікувальних заходів на полі бою (в осередках масових санітарних втрат) і на етапах медичної евакуації, у поєднанні з їх евакуацією до закладів охорони здоров'я (ЗОЗ), що забезпечують повноцінне лікування та реабілітацію [64, 87].

Своєчасність досягається високим рівнем навченості особового складу бойових підрозділів правилам надання само-, взаємодопомоги (домедичної) допомоги та МД на полі бою, забезпеченістю особового складу індивідуальними засобами медичного захисту із вчасною евакуацією

пораненого (постраждалого) на етапи медичної евакуації за призначенням [68, 117].

Послідовність і наступність досягається високим рівнем підготовки медичного персоналу на всіх етапах медичної евакуації, єдиним розумінням бойової вогнепальної травми, чітким веденням медичної документації під час надання МД, лікування та реабілітації.

Основу сучасної системи лікувально-евакуаційних заходів ЗСУ становить система етапного лікування поранених і хворих з їх евакуацією за призначенням та реабілітацією [118]. Означена система базується на таких принципах:

- своєчасність, спадкоємність і послідовність у наданні МД, лікуванні та реабілітації;
- надання МД пораненим та хворим і початок інтенсивної терапії якомога раніше від часу поранення, захворювання;
- ешелонування МД між медичними підрозділами та ЗОЗ;
- поєднання заходів із надання МД пораненим і хворим з евакуацією за призначенням;
- проведення інтенсивної терапії тяжкопораненим і хворим під час евакуації;
- евакуація поранених і хворих за призначенням до того лікувального закладу, де їм буде надана вичерпна МД з подальшим лікуванням до одужання;
- спеціалізація МД, лікування та реабілітація поранених і хворих.

Незважаючи на набутий досвід та деякі позитивні зрушення в організації взаємодії в процесі медичного забезпечення військ (сил) та цивільного населення як на державному, так і на відомчому рівні, ці питання ще не повною мірою відповідають сучасним вимогам щодо гарантованих обсягів та якості надання МД, лікування та реабілітації, що свідчить про недостатній рівень розроблення та впровадження системних рішень і програмних документів [202].

Необхідною умовою поліпшення стану взаємодії в процесі організації медичного забезпечення військ і населення є глибоке вивчення та аналіз реального стану справ, опрацювання наукового обґрунтування методології створення державної інтегрованої системи медичного забезпечення, яка передбачала б вирішення проблем медичного забезпечення на державному, міжвідомчому, регіональному та місцевих рівнях [7; 10].

За результатами аналізу обліку роботи медичної служби в зоні АТО визначено, що близько 70% усіх звернень військовослужбовців Збройних сил України по медичну допомогу припадало на різноманітні соматичні захворювання і тільки 29,9 % становили травми, з яких лише 16,2 % унаслідок вогнепальних поранень. У середньому по медичну допомогу зверталось більш ніж 50 осіб щоденно, з яких до 30 – потребували стаціонарного лікування. В структурі соматичної патології провідне місце займали захворювання органів дихання, а серед них – ГРВІ та НП [17].

Водночас, слід зазначити про стрімке зростання рівня захворюваності військовослужбовців на туберкульоз, вірусні гепатити та пневмонію. Так, у 2014 р. у ЗС України зареєстровано 153 випадки підозри на туберкульоз, з яких підтверджено 121, у тому числі в мобілізованих – 59. Причинами збільшення рівня захворюваності військовослужбовців на туберкульоз став украй низький рівень діагностичних обстежень під час проведення мобілізації у військових комісаріатах, тобто мало місце занесення захворюваності у війська ззовні. Значну частину з усіх, хто захворів на вірусні гепатити В та С, також становили військовослужбовці, призвані по мобілізації, – 84%. Причиною високої захворюваності на гепатити серед мобілізованих є те, що призов у районних військових комісаріатах здійснюється без проведення відповідного обстеження, оскільки воно є платним, а питання фінансування досі не вирішене. Зростання рівня захворюваності на пневмонію пов'язане зі значною скупченістю особового складу та неспроможністю тилових служб забезпечити розміщення військовослужбовців відповідно до статутних вимог [21].

С. І. Ткачук та співавт. (2017) з використанням цитоморфологічних методів дослідили та проаналізували лейкограми крові 84 мобілізованих осіб і військовослужбовців за контрактом під час АТО, хворих на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ). Авторами встановлено, що у більшості пацієнтів на початку хвороби мала місце недостатність імунітету, яка не виявлялась на 9-ту добу дослідження, причому у 66,0 % хворих було зареєстровано активацію системи імунітету за показником вмісту лімфоцитів [119].

Підсумовуючи особливості медичної допомоги військовослужбовцям Збройних сил України в зоні АТО, А. В. Верб (2016) прийшов до наступних висновків [23]:

1. Стан системи медичного забезпечення ЗС України як на початку АТО, так і на цей час не повною мірою відповідає сучасним вимогам і потребам медичного забезпечення військ на особливий період.

2. Проведені на початку АТО невідкладні заходи з вирішення проблем медичного забезпечення військ були своєчасними, адекватними, ефективними та дозволили виконати поставлені завдання, проте системні рішення щодо побудови воєнної охорони здоров'я до цього часу не реалізовані в повному обсязі.

3. Діяльність медичної служби ЗС України щодо реального медичного забезпечення бойових дій військ за сьогодишніх умов необхідно визнати задовільною.

4. Для формування дієвої системи медичного забезпечення військ і цивільного населення на воєнний час та на випадки надзвичайних ситуацій необхідна відповідна нормативно-правова база, загальнодержавна програма побудови системи воєнної охорони здоров'я, відповідне її фінансове та матеріальне забезпечення і контроль виконання запланованих заходів на найвищому державному рівні.

Таким чином, проведений аналіз літературних джерел свідчить про те, що етіологічна діагностика та адекватна протимікробна терапія НП у

мобілізованих для проведення служби в зоні АТО потребує подальшого удосконалення та підвищення їх ефективності.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика хворих

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

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

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

Критерії виключення:

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

Для вирішення задач дослідження обстежили та пролікували 172 хворих на НП, які перебували на лікуванні в соматичних відділеннях (пульмонологічному та терапевтичному) Чернігівського військового госпіталю Міністерства оборони України, Деснянського військового госпіталю Міністерства оборони України, військових мобільних госпіталів зони проведення АТО/ООС, Харківського військово-медичного клінічного

центру Північного регіону, Національного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» Міністерства оборони України (НВМКЦ). Діагноз НП встановлювали відповідно до рекомендацій, наведених в Наказі МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. та адаптованих клінічних настанов, заснованих на доказах (Фещенко Ю. І. та співавт., 2019). [2, 3, 122].

Пацієнти — чоловіки віком від 18 до 48 років, середній вік яких становив $(29,0 \pm 1,3)$ року. Військовослужбовців строкової служби було $(54,58 \pm 1,9) \%$, за контрактом — $(43,0 \pm 1,1) \%$, осіб офіцерського складу — $(2,4 \pm 0,8) \%$.

Оцінку загального стану та клінічних ознак НП проводили до початку, через 48 – 72 год та по закінченню лікування антибіотиком, але не пізніше 15 днів. Визначали температуру тіла, ступінь важкості задишки; оцінювали характер кашлю, харкотиння, дані аускультатії. До початку лікування та на 10 – 15 день усім хворим проводили клінічний аналіз крові і сечі, біохімічне дослідження крові (визначали рівень білірубіну та креатиніну, активність трансаміназ), а також рентгенологічне обстеження (рентгенографія органів грудної клітки в 2 проекціях) та електрокардіографію [5].

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

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

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

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

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

2.2. Методи обстежень

Обстеження хворих на НП включало в себе загальноклінічні та спеціальні методи досліджень. За допомогою загальноклінічних методів детально вивчались [21, 48, 74]:

- 1) анамнез захворювання (тривалість недуги, її перші ознаки, попереднє лікування, відношення до тютюнопаління та тривалість цього фактору ризику, визначення індексу «пачка/рік», наявність шкідливих виробничих факторів, супутньої патології);
- 2) скарги хворого;
- 3) дані фізикального обстеження хворих, у тому числі в динаміці;
- 4) результати лабораторних методів обстеження (загальне та біохімічне обстеження крові, загальний аналіз сечі та мокроти);
- 5) результати інструментальних методів обстеження – рентгенологічне (рентгенографія в прямій та боковій проекціях, а при необхідності – комп'ютерна томографія) і електрокардіографічне дослідження.

До спеціальних методів відносились:

- 1) бактеріологічні дослідження;
- 2) вірусологічні дослідження.

Дані клінічного аналізу крові не дозволяли визначити потенційного збудника НП. Однак лейкоцитоз вище $10\text{--}12 \times 10^9/\text{л}$ свідчив про високу ймовірність бактеріальної інфекції, а лейкопенія нижче $3 \times 10^9/\text{л}$ або лейкоцитоз вище $25 \times 10^9/\text{л}$ були несприятливими прогностичними ознаками. Біохімічні аналізи крові (функціональні тести печінки та нирок, глікемія та ін.) не надавали якої-небудь специфічної інформації, проте за наявності

відхилень від нормальних значень свідчили про ураження ряду органів/систем, що мало певне клінічне та прогностичне значення [89].

Важливе місце в діагностиці хворих із НП займала рентгенографія органів грудної клітини (РОГК), яку виконували у всіх пацієнтів в двох проекціях (пряма та бокова). При невідомій локалізації запального процесу робили знімок у правій боковій проекції [126].

Рентгенологічне дослідження у пацієнтів із НП проводили на початку захворювання і не раніше ніж через 14 днів після початку антибактеріального лікування. Іноді виконували його і в більш ранні терміни – при виникненні ускладнень, або суттєвій зміні клінічної картини захворювання.

У 18 хворих на НП РОГК доповнювалась комп'ютерною томографією (КТ). Показаннями до її застосування були:

1. Відсутність змін в легеневих полях на рентгенівських знімках, або ці зміни опосередковані (наприклад, зміна легеневого малюнку) у пацієнта з очевидною клінічною симптоматикою пневмонії.
2. Наявність нетипових для пневмонії змін за даними рентгенологічного дослідження хворого з підозрою на пневмонію (за клінічними ознаками).
3. Рецидивуюча пневмонія, при якій інфільтративні зміни виникали у тій же частці (сегменті), що і в попередньому епізоді захворювання.
4. НП з затяжним перебігом, при якій інфільтративні зміни у легеневій тканині зберігались довше, ніж протягом одного місяця.

Основними видами НП за результатами рентгенологічного дослідження були: плевропневмонія (19,6 %), бронхопневмонія (70,7 %) та інтерстиціальна пневмонія (9,7 %). Рентгенологічна картина НП не мала кореляції з її етіологією, ступенем тяжкості клінічного перебігу і не дозволяла визначити прогноз захворювання.

Найбільш частими ускладненнями НП, що виявлялись при рентгенологічному дослідженні, були ексудативний плеврит (в 16,4 % випадку) та абсцес легень (в 4,9 % випадку). У виявлені плеврального

випоту провідну роль відігравали поліпозиційна рентгеноскопія та ультразвукове дослідження (УЗД). Для встановлення ознак деструкції легеневої тканини використовували КТ або рентгенографію в динаміці [130].

За наявності у хворого плеврального випоту та умов для безпечного проведення плевральної пункції (візуалізація на латерограмі рідини, яка вільно переміщується, із товщиною шару більше 1 см) проводили дослідження плеврального випоту із визначенням кількості лейкоцитів та лейкоцитарної формули, рН, активності лактатдегідрогенази, кількості білка. Плевральну рідину фарбували за Грамом і Цілем-Нільсенем, а також засівали на виявлення аеробів, анаеробів та мікобактерій [138].

Бактеріологічні дослідження здійснювали в Головному військово-медичному клінічному центрі «Головний військовий клінічний госпіталь» Міністерства оборони України (начальник клініки лабораторної діагностики, канд. мед. наук І. Г. Костенко). Свідоцтво про атестацію (№ 099В, видане 26.07.2013 р., чинне до 25.07.2017 р.) засвідчує, що лабораторія атестована на проведення вимірювань у сфері поширення державного метрологічного нагляду в галузі охорони здоров'я.

Вірусологічні дослідження проводили в лабораторії кафедри вірусології ДУ «Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України» (завідувачка кафедри, д-р мед. наук, проф. І. В. Дзюблик). Свідоцтво про атестацію (№ 001978, видане 27.01.2012 р., чинне до 16.01.2017 р.) засвідчує, що лабораторія відповідає критеріям атестації й атестована на проведення вимірювань у сфері поширення державного метрологічного нагляду в галузі охорони здоров'я. Дозвіл на роботу із збудниками III–IV груп патогенності при проведенні науково-дослідних робіт та здійснення навчального процесу з використанням вірусологічних, молекулярно-генетичних та імуно-серологічних методів досліджень виданий Київською міською режимною комісією МОЗ України на 5 років (№ 30–12, чинний з 30.05.2012 р. до 29.05.2017 р.)

Матеріалом для мікробіологічного дослідження було мокротиння, змиви або мазки із слизової оболонки носової порожнини. При виборі проб в кожному випадку враховували особливості інфекційного процесу, місце максимальної локалізації збудника, шляхи та термін його виділення в оточуюче середовище. Матеріал відбирали у найбільш ранні терміни – на 2–3-тю добу від початку захворювання. Під час забору проб суворо дотримувались запобіжних заходів щодо зараження медичного персоналу, обмеження контамінації матеріалу та збереження життєздатності збудника.

Обов'язковою умовою подальшої бактеріологічної лабораторної діагностики була інформативність отриманого матеріалу, яку оцінювали згідно критеріїв Наказу МОЗ України № 30 від 09.02.1998 р. та № 128 від 19.03.2007 р., а також Наказу МОЗ СРСР № 535 від 22.04.1985 р., який адаптований у відповідності до правил GLP [56, 57]. Для дослідження використовували мокротиння, отримане з нижніх дихальних шляхів при глибокому відкашлюванні до прийому їжі. Матеріал збирали до початку антибактеріальної терапії в стерильні контейнери. Термін зберігання матеріалу від забору до подальшого дослідження не перевищував 1–2 год при кімнатній температурі. Перед дослідженням зразок мокроти мікроскопували в нативному стані для визначення доцільності подальшого проведення мікробіологічного аналізу. Мазок мокроти, пофарбованого за Грамом, вважали інформативним за наявності не менше 25 лейкоцитів та не більше 10 епітеліальних клітин в полі зору (x100) [56, 57].

Кількісну оцінку мікробної популяції в мокротинні проводили кількісним методом за Dixon та Miller в модифікації Л. Г. Селіної шляхом засіву на відповідні щільні поживні середовища. Діагностично значущими вважали результати дослідження мокротиння у разі виявлення потенційного патогену в титрі не нижче 10^6 колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 мл [56, 57].

Первинний засів мокротиння проводили кількісним методом на кров'яний та шоколадний агари, яких складав Колумбійський агар. Для

виділення проблемних мікроорганізмів (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*) до кров'яного або шоколадного агару додавали 5,0 % еритроцитарну масу. Для виявлення умовно-патогенної мікрофлори (*S. aureus*, *Enterobacter spp.*, а також дріжджоподібні та плісняві гриби) засів проводили на середовища Сабуро, ЖСА та Ендо. Засів на ці середовища здійснювали традиційними методами (методом секторних засівів, об'ємним методом з розведенням матеріалу та ін.) для одержання ізольованих колоній, які використовували для отримання чистих культур, їх диференціації та подальшої ідентифікації. Паралельно досліджуваний матеріал засівали на рідкі середовища збагачення (цукровий бульйон і сироватковий бульйон). Посіви інкубували при температурі 37 °C в атмосфері з 5,0 % вмістом вуглекислого газу (CO₂-інкубатор) [56, 57]. Виділенні культури мікроорганізмів ідентифікували за допомогою тест-систем API виробництва фірми «bioMérieux», Франція.

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

Для вірусологічного дослідження в усіх хворих проводили забір біоматеріалу у вигляді мазку або змиву зі слизової оболонки носової порожнини [144, 148]. Мазки з носу відбирали сухими стерильними зондами з ватними тампонами. Після взяття матеріалу тампон (робочу частину зонда з ватним тампоном) поміщали в стерильну одноразову мікропробірку з 500 мкл стерильного транспортного середовища. Кінчик зонда відламували або відрізали з розрахунку можливості щільно закрити кришку пробірки. Пробірку із транспортним середовищем та частиною

зонду закривали, поміщали у спеціальний штатив та транспортували до лабораторії у контейнерах з холодоагентом при температурі +4 °C .

В роботі використовували комплекс методичних підходів, що включали в себе сучасні експрес-методи індикації вірусів та вірусних антигенів в клінічному матеріалі – «швидкі» тести на основі імунохроматографічного аналізу (ІХ-тести) та молекулярно-біологічну діагностику (полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) з фіксацією результату в реальному часі (realtime-PCR) або з використанням агарозного гелю та забарвленням зразків ДНК бромідом етідію) [64, 69].

Для експрес-діагностики грипу А і В, аденовірусу та РС-вірусу використовували «швидкі» тести «CITO TEST INFLUENZA A&B» (Фармаско, Україна), «CITO TEST ADENO RESPI» (Фармаско, Україна) та «CERTEST RSV-ADENO RESP BLISER TEST» (SerTest, Іспанія). В основі їх дії лежить метод імунохроматографічного аналізу – специфічної взаємодії антигенів і антитіл на хроматографічній мембрані тесту після її змочування рідиною досліджуваного зразка від хворого. Така взаємодія відбувається внаслідок дифузного переміщення індикаторного імунного компоненту, забарвленого колоїдним золотом, заздалегідь нанесеного на мембрану, та антигенів досліджуваного зразка після нанесення останнього на мембрану.

Послідовність ідентифікації грипу А+В при застосуванні швидких ІХА-тестів наведена на рис. 2.1 (матеріал – мазок із носу) [81, 112, 132].

Для візуального виявлення специфічної імунної реакції в певній зоні-смузі хроматографічної мембрани попередньо жорстко сорбовані необхідні компоненти, які дозволяють сконцентрувати барвник у вигляді забарвленої смуги. Результат дослідження оцінювали через 5–15 хв. За наявності антигенів вірусу грипу А проявляються зелена і червона смуги, при вірусі грипу В – зелена і блакитна (зелена – контрольна). При наявності вірусів грипу А і В одночасно проявляються три смуги (зелена, червона і блакитна). За наявності антигенів аденовірусу чи респіраторно-синцитіального вірусу проявляються дві смуги – зелена і червона чи зелена і блакитна відповідно.

або три смуги при виявленні аденовірусу і респіраторно-синцитіального вірусу одночасно [64]. Інтерпретація результатів дослідження наведена на рисунку 2.2.

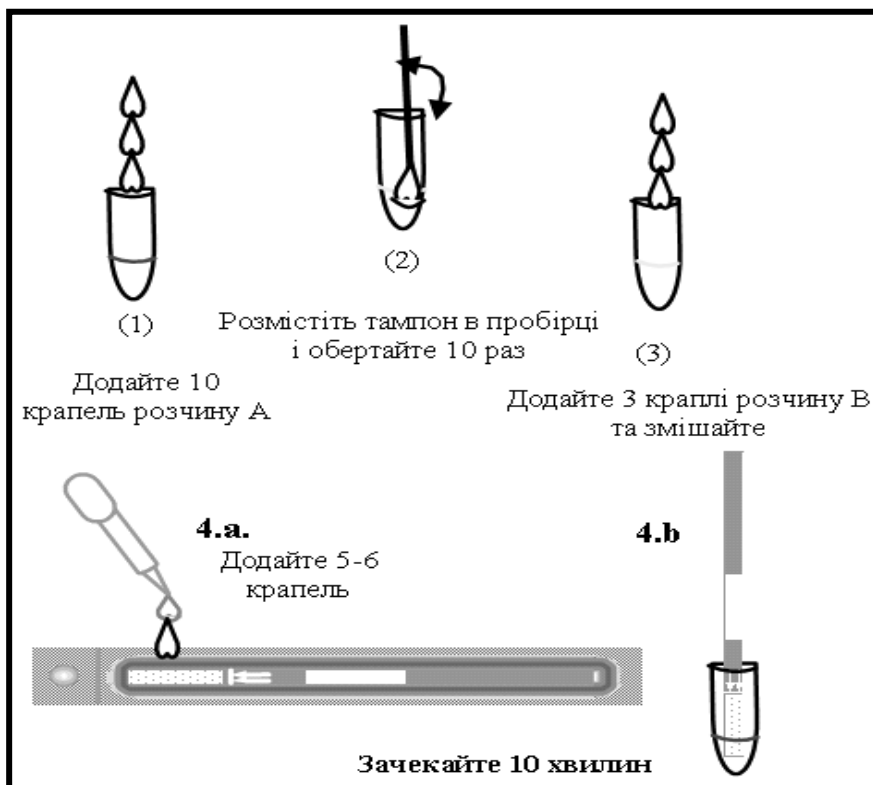


Рис. 2.1 – Порядок дослідження на грип А+В при застосуванні «швидких» тестів (мазок із носу)

В основі ПЛР покладений лізис клітин за допомогою потужного хаотропного агенту гуанідину тіоціонату (GuSCN) та сорбція зразків ДНК на носій (діатомова земля). Після відмивок в пробі залишається сорбована на носії ДНК, з якого вона досить легко знімається за допомогою елюючого розчину. Пробірку з матеріалом центрифугували протягом 10 хв при 14 000 об/хв. Рідину над осадом видаляли і залишали в пробірці приблизно 50 мкл (осад + рідка фракція). Для обробки декількох (n) зразків в окремій пробірці змішували $150 \times (n + 1)$ мкл лізуючого розчину (GuSCN) та $20 \times (n + 1)$ мкл заздалегідь ресуспензованного сорбенту. В кожному пробірці із зразком

дослідження додавали 170 мкл отриманої суміші та струшували на вортексі протягом 3–5 с. Пробірку витримували в термостаті протягом 20 хв при 50 °С та центрифугували при 14 000 об/хв протягом 1 хв. Видаляли рідину над

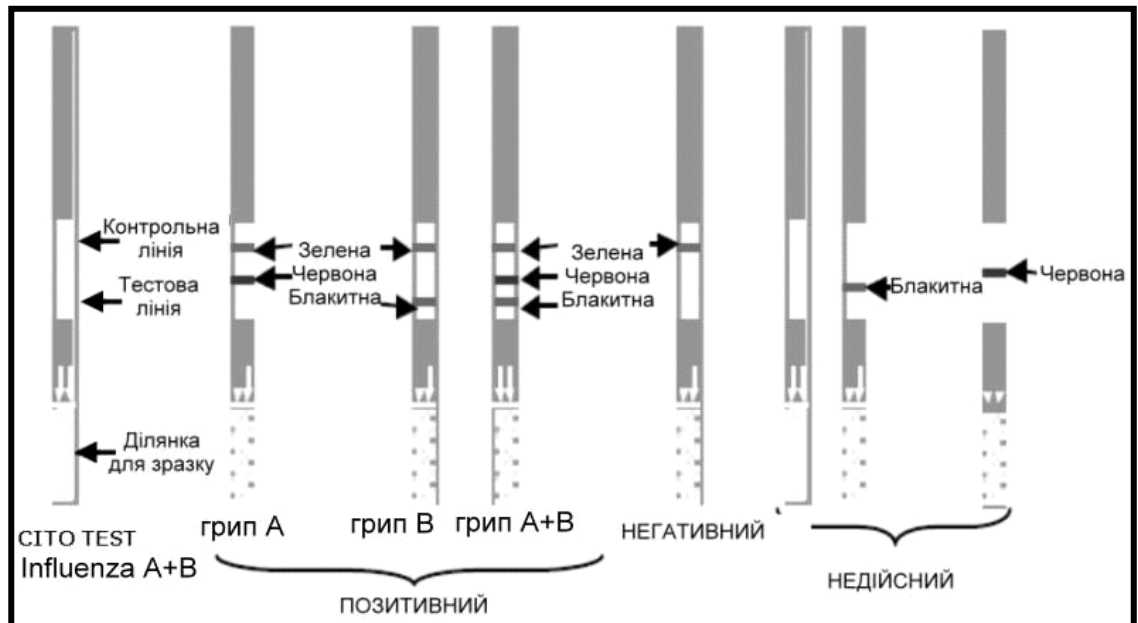


Рис. 2.2. Інтерпретація результату дослідження на грип A+B при застосуванні «швидкого» тесту

осадом і додавали до нього 200 мкл промивного розчину № 1. Пробірку струшували на вортексі протягом 3–5 сек, а потім центрифугували протягом 1 хв при 14 000 об/хв. Видаляли рідину над осадом та додавали до нього 200 мкл промивного розчину № 2. Струшували пробірку на вортексі протягом 3–5 с та центрифугували пробірку протягом 1 хв при 14 000 об/хв. Видаляли рідину над осадом та додавали до нього 200 мкл промивного розчину № 3. Струшували пробірку на вортексі протягом 3–5 с і центрифугували пробірку протягом 1 хв при 14 000 об/хв. Видаляли рідину над осадом. Пробірку витримували в термостаті протягом 5 хв при 50 °С з відкритою кришкою. До осаду додавали 10 мкл елюючого розчину та струшували пробірку на вортексі протягом 5–10 с. Пробірку витримували в термостаті

протягом 5 хв при 50 °С, а потім центрифугували при 14 000 об/хв протягом 1 хв. Рідину над осадом використовували для внесення в реакційну суміш для ПЛР-ампліфікації [145,179].

Для проведення ПЛР готували суміш $18 \times (n + 1)$ мкл буферного розчину та $2 \times (n + 1)$ мкл специфічних запалів (праймерів) з дезоксинуклеотидтрифосфатами. В кожну пробірку вносили по 20 мкл приготованої суміші та гранулу парафіну. В термостаті вміст пробірки нагрівали до 80 ° С протягом 3–10 хв. Пробірки охолоджували до кімнатної температури до повного застигання парафіну. В окремій пробірці готували другу половину суміші $10 \times (N + 1)$ мкл буферного розчину та $0,5 \times (n + 1)$ мкл термостійкої полімерази. Отриману суміш вносили по 10 мкл в кожну пробірку на шар парафіну. Також в кожну пробірку додавали по 1 краплі (приблизно 20 мкл) мінерального мастила. Останнім на внутрішню стінку кожної пробірки додавали по 5 мкл зразка препарату ДНК. Пробірки центрифугували при 1000 об/хв протягом 1–3 с. Підготовлені пробірки розміщували в ампліфікаторі MC2, який запрограмований на об'єм реакційної суміші рівний 35 мкл в режимі «Precise» (точний). Режим ампліфікації (температура, тривалість та кількість повторів) визначали з урахуванням вимог інструкції з використання відповідного комплекту реагентів [188].

Позитивним результатом на грип А (рис. 2.2) вважали появу зеленої контрольної смужки «С» і червоної тестової смужки в зоні «Т» (смужка тесту на грип А) у віконці результату. Про позитивний результат дослідження на грип В свідчила поява зеленої контрольної смужки «С» і блакитної тестової смужки в зоні «Т» (смужка тесту на грип В) у віконці результату. Поява тільки однієї зеленої контрольної лінії «С» у віконці результату обліковували як негативний результат, що свідчив про відсутність в досліджуваному клінічному матеріалів маркерів вірусів грипу А і В. Сумнівним вважали дослідження при відсутності зеленої контрольної смужки «С» у віконці результату, що могло бути пов'язано з недостатньою

кількістю зразка, або з неправильним зберіганням швидкого тесту. В такому випадку тест повторювали.

Результат реакції ампліфікації реєстрували за допомогою горизонтального гель-електрофорезу в агарозному гелі з додаванням броміду етидію. Продукт ампліфікації був видимий в ультрафіолетовому світлі (довжина хвилі 254 нм) як стрічка жовтогарячого кольору.

Виділення нуклеїнових кислот (РНК/ДНК) респіраторних вірусів проводили методами детекції продуктів ампліфікації нуклеїнових кислот – електрофоретичним та гібридизаційно-флуоресцентним [69]. Детекцію результатів проводили на обладнанні «GeiDoc» («BioRad», США) методом горизонтального електрофорезу в 3,0 % агарозному гелі на трісацетатному буфері з наступним документуванням.

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

Для дослідження використовували набори реагентів та тест-систем:

- набір реагентів для виділення РНК та ДНК «Рибо-сорб» («АмпиСенс», Росія);
- набір реагентів для проведення зворотної транскрипції «Реверта-L» («АмпиСенс», Росія);
- набір реагентів «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» (варіант FRT) («АмпиСенс», Росія);
- набір реагентів для виявлення та диференціації вірусів грипу А та В «Ампли-Сенс Influenza virus A/B-FL» («АмпиСенс», Росія);
- набір реагентів для виявлення та ідентифікації вірусу грипу А (H1N1) 2009 «Ампли-Сенс Influenza virus A/H1swine-FL» («АмпиСенс», Росія);
- набір реагентів для виявлення та ідентифікації пташиного грипу «Ампли-Сенс Influenza virus A H5N1-FL» («АмпиСенс», Росія);
- набір «Allplex® Respiratory Full Panel» («Seegen», Корея).

За допомогою тест-системи «Allplex® Respiratory Full Panel» одночасно ідентифікували 19 респіраторних вірусів та 7 бактеріальних збудників.

Панель 1 дозволяє проводити одномоментну ампліфікацію мішені нуклеїнової кислоти у 7 респіраторних вірусів: *Influenza A virus* (Flu A), *Influenza B virus* (Flu B), *Human respiratory syncytial virus A* (RSV A), *Human respiratory syncytial virus B* (RSV B), Flu A-H1, Flu A-H1pdm09, Flu A-H3. Панель 2 дозволяє проводити одномоментну ампліфікацію мішені нуклеїнової кислоти у 7 респіраторних вірусів: *Human adenovirus* (AdV), *Human enterovirus* (HEV), *Human parainfluenza virus 1* (PIV1), *Human parainfluenza virus 2* (PIV2), *Human parainfluenza virus 3* (PIV3), *Human parainfluenza virus 4* (PIV4), *Human metapneumovirus* (MPV). Панель 3 розрахована на одномоментну ампліфікацію нуклеїнової кислоти у 5 респіраторних вірусів: *Human bocavirus* (HBoV), *Human rhinovirus 229E* (229E), *Human rhinovirus NL63* (NL63), *Human rhinovirus OC43* (OC43). Панель 4 розрахована на одномоментну ампліфікацію нуклеїнової кислоти у 7 бактеріальних збудників респіраторних інфекцій: *Mycoplasma pneumonia* (MP), *Chlamydophila pneumonia* (CP), *Legionella pneumonia* (LP), *Haemophilus influenzae* (HI), *Streptococcus pneumonia* (SP), *Bordetella pertussis* (BP), *Bordetella parapertussis* (BPP).

Нуклеїнові кислоти екстрагували з кожного зразка з подальшою двох стадійною детекцією у реальному часі. Для виявлення респіраторних вірусів використовували комплект реагентів побудованих за принципом TOCE-tm, яка робить можливим виявлення декількох патогенів в одному флуоресцентному каналі. Полімеразна реакція відбувалась автоматично в програмованому ампліфікаторі, що може нагрівати та охолоджувати пробірки за дуже короткий час. Принцип реакції полягає у її ланцюговому характері внаслідок наростаючої участі в циклах синтезованої de novo ДНК з програмним забезпеченням Cyclic-Catcher Melting Temperature Analysis. На кінцевій стадії ПЛР амплікони ідентифікували методом детекції декількох патогенів від 8 до 16 в одному флуоресцентному каналі.

Виявлення РНК вірусу грипу А (*Influenza A*) і грипу В (*Influenza B*) проводили за допомогою набору реагентів «Амплиценс®InfluenzaA/B-FL»

для дослідження методом ПЛР з гібридизаційно-флуоресцентною детекцією. Виділення РНК і отримання кДНК на матриці РНК вірусу грипу з клінічного матеріалу здійснювали за допомогою набору реагентів «РЕВЕРТА-L» («АмпиСенс», Росія). На етапі дослідження, який проводили в сезон епідемічного підйому захворюваності на грип та інші ГРВІ та об'явленої пандемії, викликаній вірусом грипу А (H1N1) свинячим або Каліфорнійським, ми враховували відповідні рекомендації ВООЗ щодо діагностики штамів вірусу грипу за допомогою молекулярних методів діагностики. Для цього використовували рекомендації протоколу «Специфічна для грипу типу А звичайна ПЛР та ПЛР у реальному часі», а також розробленого CDC «Протоколу ЗТ-ПЛР у реальному часі» для виявлення та характеристики вірусу грипу А (H1N1) (версії 2009 р.).

2.3. Антимікробна терапія та оцінка її ефективності.

Клінічну ефективність лікування оцінювали за критеріями, які наведені в Європейському посібнику з клінічної оцінки антимікробних лікарських засобів [16, 93]:

- а) клінічне видужання – інтенсивність симптомів відповідає початковому рівню (тобто досягнення фази ремісії);
- б) клінічне покращання – зменшення інтенсивності симптомів захворювання та нормалізація температури тіла (тобто досягнення фази неповної ремісії);
- в) клінічна неефективність – відсутність позитивної динаміки.

Безпеку терапії оцінювали за частотою виникнення небажаних явищ: будь-якого несприятливого явища (в тому числі і клінічно значущого відхилення показників лабораторних досліджень), що виникало під час проведення дослідження.

Усі отримані результати досліджень накопичували у розробленій нами електронній базі даних на основі програми «Excel», що дозволило проаналізувати отримані результати із використанням методів варіаційного

аналізу. Збереження баз даних та їх математичну обробку проводили за допомогою ліцензійних програмних продуктів, що входять у пакет Microsoft Office Professional 2003, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297.

Описова статистика (кількість спостережень, середнє значення, помилка середнього значення, частота, процент) наведена для усіх показників аналізу з урахуванням їх типу (кількісний, якісний) [142].

Достовірність змін показників для кожної групи перевіряли з використанням парного t-критерію Ст'юдента (для незалежних спостережень і зв'язаних серій спостережень), критерію Фішера (для розподілень, далеких від нормальних, і за кількості спостережень менше 30), а також критерію Манна-Уїтні (при порівнянні якісних показників). Усі статистичні тести виконували для двобічного рівня статистичної значущості ($p < 0,05$) [142].

РОЗДІЛ 3

АЛГОРИТМИ ЕТІОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ВІРУСНО-БАКТЕРІАЛЬНОЇ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ III КЛІНІЧНОЇ ГРУПИ У МОБІЛІЗОВАНИХ ДЛЯ ПРОХОДЖЕННЯ СЛУЖБИ В ЗОНІ ПРОВЕДЕННЯ АТО/ООС. СПЕКТР ТА ЧАСТОТА ВІРУСНИХ І БАКТЕРІАЛЬНИХ ЗБУДНИКІВ У ЦЬОГО КОНТИНГЕНТУ ХВОРИХ

Етіологічна діагностика НП і в теперішній час залишається вкрай складною і до кінця невирішеною проблемою. Така ситуація пов'язана, в першу чергу, з обмеженням наших уявлень про чинники, які призводять до виникнення та розвитку НП. На сьогоднішній день вже виділили більше 100 різних видів мікроорганізмів із тканин легень хворих, що вмерли від НП [70, 95]. Однак, навіть за умови використання широкого кола мікробіологічних досліджень, установити етіологію НП вдається приблизно в половині випадків [57, 96]. Цей факт, з одного боку, вказує на недосконалість сучасної етіологічної діагностики легеневих інфекцій, а з іншого, дозволяє припустити, що нам відомі далеко не всі потенційні збудники НП. На користь даного припущення свідчать «знахідки» останніх років, що істотно розширили й видозмінили наші традиційні уявлення про етіологію даного захворювання [129].

Ці «знахідки», переважно вірусної природи, нерозривно пов'язані з розробкою та впровадженням в сучасну лабораторну діагностику новітніх технологій та інструментальних молекулярно-біологічних методів: нерадіоізотопного гібридизаційного аналізу, мас-спектроскопії, гібридизаційного аналізу на ДНК-чіпах, секвенування, ПЛР та інших методів ампліфікації нуклеїнових кислот, технологій надзвичайно дорогих, здатних відтворюватися лише в умовах високоспеціалізованих лабораторій та діагностичних центрів фахівцями найвищого рівня професійної підготовки [192, 195].

На противагу цій тенденції повсюдно ведуться пошуки та розробка

діагностичних технологій, здатних в умовах обмежених ресурсів просто та швидко забезпечити ідентифікацію найбільш актуальних збудників, при цьому практично не знижуючи планку якості аналізу. Основними вимогами, що пред'являються до технологій даного напрямку, є висока чутливість і специфічність, швидкість отримання результату, проста процедури виконання та економічність (низька вартість) їх застосування. Саме таким вимогам відповідає технологія швидких тестів [134, 135].

В зв'язку з цим, на сьогодні надзвичайно важливим питанням стає адекватний вибір нових підходів на основі застосування сучасних технологій, та розробка оптимального алгоритму етіологічної діагностики НП.

3.1. Алгоритм етіологічної діагностики НП та спектр і частота вірусно-бактеріальних збудників у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО /ОООС в період перебування їх у навчальному центрі

Для визначення ролі вірусів та бактерій в розвитку НП у мобілізованих для проходження служби в зоні проведення АТО в період їх перебування в навчальному центрі, а також встановлення спектра етіопатогенів даного захворювання нами був розроблений алгоритм етіологічної лабораторної діагностики, який полягав в використанні сучасних імунохроматографічних експрес-тестів («швидких» тестів) в поєднанні з молекулярно-біологічною (полімеразно-ланцюгова реакція) та бактеріологічною діагностикою [80, 88].

Швидкість, простота виконання, висока інформативність та відсутність потреби в додаткових кошових реактивах та устаткуванні визначають перевагу «швидких» тестів перед традиційними методами досліджень, такими як класична мікробіологічна, вірусологічна та серологічна діагностика, методи флуоресціюючих антитіл (МФА) та імуноферментний аналіз (ІФА). В той же час, відсутність достатньо широкого спектра експрес-тестів, крім діагностиків на віруси грипу А та В, респіраторно-

синцитіальний та аденовірус, а також *S. pneumoniae* та *L. pneumophila*, не дозволяла в повній мірі вирішити завдання роботи – встановити спектр вірусних збудників у хворих на НП.

Це спонукало нас до пошуку нових, високоспецифічних, чутливих та швидких методів діагностики вірусів респіраторної групи, які можуть бути застосовані як для поодиноких діагностичних досліджень, так і у великому їх потоці. Нашу увагу привернули молекулярно-біологічні методи, зокрема метод мультиплексної ПЛР у реальному часі. На відміну від інших лабораторних методів (культуральних та імунологічних) мультиплексна ПЛР має безперечні переваги: високу специфічність, чутливість, універсальність процедури, простоту та зручність проведення аналізу, можливість одночасного виявлення відразу декількох патогенів, що в порівнянні з іншими методами дозволяє підвищити результативність діагностики на 20,0 % та вірогідно знизити відсоток негативних результатів з 93,0 до 45,0 % [94, 95]. В той же час проведення ПЛР вимагає відповідних умов – спеціальної лабораторної бази, висококваліфікованого персоналу, додаткових коштовних реактивів та устаткування. Ці обставини досить обмежують широке використання даного методу діагностики. В лабораторії кафедри вірусології НМАПО (зав. кафедри д-р мед. наук, проф. І. В. Дзюблик) було проведено вивчення ефективності запропонованих методів діагностики («швидкі» ІХА-тести «CITO TEST INFLUENZA A+B» та ПЛР) в дослідженнях щодо ролі респіраторних вірусів у розвитку інфекцій дихальних шляхів (негоспітальної пневмонії) та оптимізації їх діагностики. Отримані рівні чутливості (100,0 та 99,1 %) та специфічності (100,0 та 92,2 %) ПЛР та ІХА-тестів, відповідно, співставні таким, що заявлені виробниками, та повністю задовольняють потребу в вирішенні завдань дослідження.

Використання в алгоритмі етіологічної діагностики НП поряд із ПЛР-діагностикою та «швидкими» ІХА-тестами класичного бактеріологічного методу дослідження з мікроскопією мокротиння та посівом матеріалу на

поживне середовище обумовлено значною роллю в виникненні НП бактеріальних збудників та необхідністю проведення відповідної антибактеріальної терапії з урахуванням спектра резистентності виявлених патогенів, дані про яку неможливо отримати іншими методами досліджень.

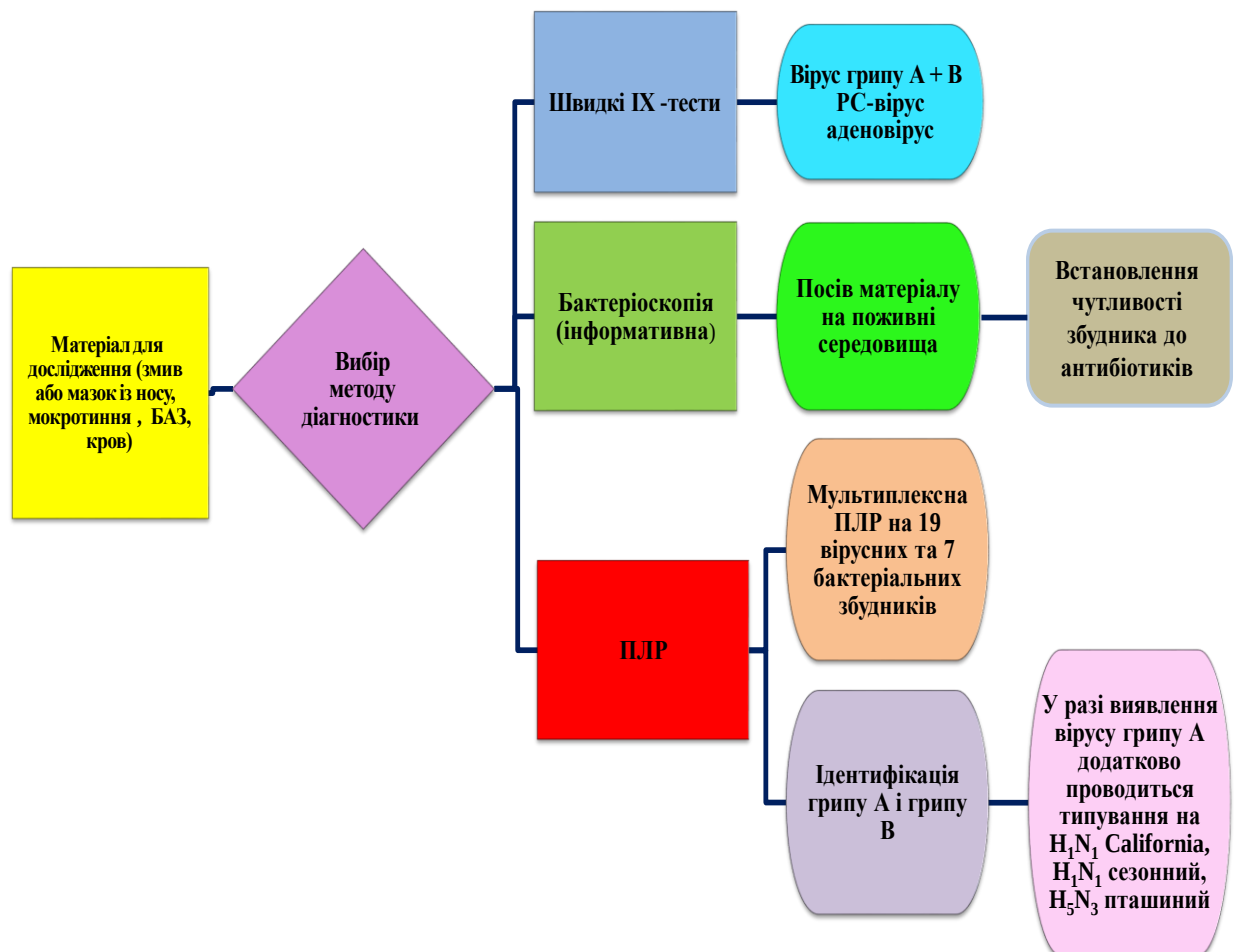


Рис. 3.1 – Алгоритм етіологічної діагностики НП у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО в період перебування їх у навчальному центрі

Алгоритм етіологічної діагностики НП у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО в період перебування їх у навчальному центрі наведений на рис. 3.1. Він включав в себе наступне. Біологічний матеріал від хворого (мазки або змиви з носоглотки та мокрота), який необхідно отримати до початку курсу етіотропної терапії, відправлявся в

бактеріологічну та вірусологічну лабораторії для проведення відповідних бактеріологічних та молекулярно-біологічних методів досліджень. Процедура тестування «швидкими» ІХ-тестами здійснювалася як в умовах мікробіологічної лабораторії, так і «біля ліжка хворого» в стаціонарних умовах (в приймальному відділенні, маніпуляційному кабінеті).

Експрес-тестування (впродовж 10–15 хв) проводили із застосуванням зареєстрованих в Україні сучасних швидких тестів, які дозволяють ідентифікувати віруси грипу А і В, респіраторні аденовіруси та РС-віруси. Бактеріологічний метод включав в себе бактеріоскопію пофарбованих за Грамом мазків мокроти та посів цього матеріалу при його інформативності на поживні середовища (при тяжкому перебігу захворювання також необхідно проводити посів крові) з послідуєчим встановленням чутливості виділеного збудника до антибіотиків.

Молекулярно-біологічна індикація (мультиплексна ПЛР у реальному часі) застосовувався як основний метод діагностики бактеріальних та/або вірусних збудників.

За допомогою тест-системи «Allplex® Respiratory Full Panel» одночасно ідентифікували 19 респіраторних вірусів та 7 бактеріальних збудників. Панель 1 дозволяє проводити одночасну ампліфікацію мішені нуклеїнової кислоти у 7 респіраторних вірусів: Influenza A virus (Flu A), Influenza B virus (Flu B), Human respiratory syncytial virus A (RSV A), Human respiratory syncytial virus B (RSV B), Flu A-H1, Flu A-H1pdm09, Flu A-H3. Панель 2 дозволяє проводити одномоментну ампліфікацію мішені нуклеїнової кислоти у 7 респіраторних вірусів: Human adenovirus (AdV), Human enterovirus (HEV), Human parainfluenza virus 1 (PIV1), Human parainfluenza virus 2 (PIV2), Human parainfluenza virus 3 (PIV3), Human parainfluenza virus 4 (PIV4), Human metapneumovirus (MPV). Панель 3 розрахована на одночасну ампліфікацію нуклеїнової кислоти у 5 респіраторних вірусів: Human bocavirus (HBoV), Human rhinovirus 229E (229E), Human rhinovirus NL63 (NL63), Human rhinovirus OC43 (OC43). Панель 4 розрахована на

одночасну ампліфікацію нуклеїнової кислоти у 7 бактеріальних збудників респіраторних інфекцій: *Mycoplasma pneumonia* (MP), *Chlamydomphila pneumonia* (CP), *Legionella pneumonia* (LP), *Haemophilus influenzae* (HI), *Streptococcus pneumonia* (SP), *Bordetella pertussis* (BP), *Bordetella parapertussis* (BPP).

Позитивні зразки на вірус грипу А відбиралися для подальшого дослідження з метою визначення пандемічного вірусу грипу А (H₁N₁-свинячий), сезонного вірусу грипу А (H₁N₁) людини, сезонного вірусу грипу людини А (H₃N₂) та пташиного вірусу грипу А (H₅N₃).

За розробленим алгоритмом етіологічної лабораторної діагностики НП при обстеженні 98 пацієнтів у 48 (49,0 ± 5,0) % ідентифікували вірусні етіопатогени (рис. 3.2).

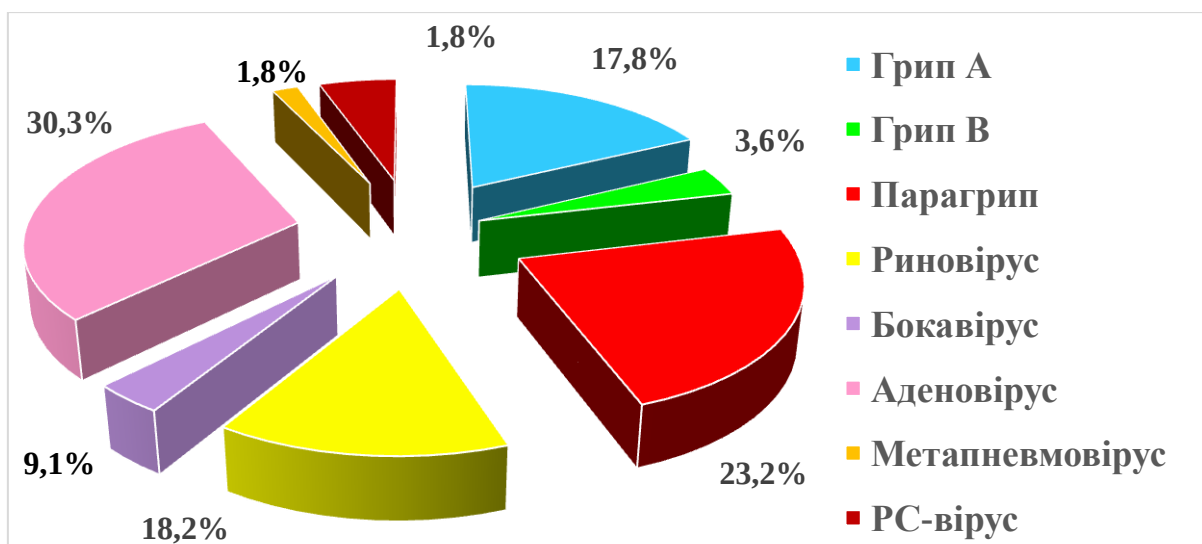


Рис. 3.2 – Спектр вірусних збудників у хворих на НП

За допомогою методу мультиплексної ПЛР ідентифікували 53 штами вірусів, методом ІХА (швидкі тести «CITO TEST INFLUENZA A+B», «CERTEST RSV-ADENO RESP BLISER TEST») — 20 штамів. Найбільшу етіологічну значущість за весь період спостереження мали аденовіруси – у (30,3 ± 6,2) % випадків, віруси парагрипу – (23,2 ± 6,1) % випадків, грипу А (сезонний вірус H₃N₂) і грипу В – у (17,8 ± 5,7) % і у (3,6 ± 2,6) % випадків відповідно та риновірус – у (14,3 ± 4,2) % випадків. Значно рідше виявляли

респіраторно-синцитіальний вірус – у $(5,4 \pm 3,8)$ % випадків, бокавірус – у $(3,6 \pm 2,6)$ % випадків і метапневмовірус – у $(1,8 \pm 1,7)$ % випадків.

Слід зазначити, що у 5 хворих одночас ідентифікували 2 та більше вірусних патогена: у 2 хворих поєднання риновірусу та вірусу парагрипу, у 1 – бока- та риновірусу, у 1 – бока- та аденовірусу, у 1 – бока-, адено-, метапневмовірусів та респіраторно-синцитіального вірусу.

Бактеріологічне дослідження мокротиння проведено за умови його відповідності критеріям інформативності у 57 $(58,2 \pm 4,9)$ % хворих на НП. Виділили 20 (35,1 %) штамів бактеріальних етіопатогенів. В етіологічно значущому титрі *S. pneumoniae* визначили у $(34,6 \pm 9,3)$ випадків, *S. aureus* — у $(30,7 \pm 9,1)$ %, *H. influenzae* — у $(15,3 \pm 7,1)$ %, *K. pneumoniae* — $(7,7 \pm 5,2)$ %, *E. coli*, *M. catarrhalis* та *L. pneumophila* — у $(3,9 \pm 3,8)$ % кожний (рис. 3.3).

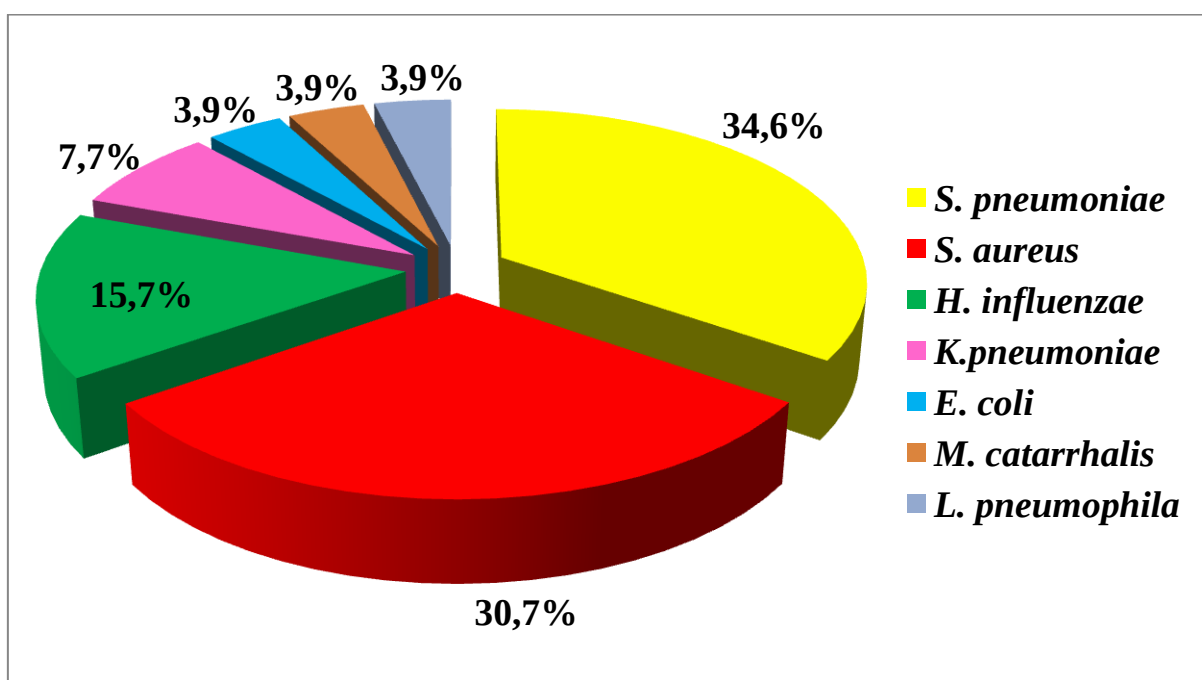


Рис. 3.3 – Спектр бактеріальних збудників НП

Проведені мікробіологічні дослідження показали, що за допомогою класичної бактеріологічної діагностики (за умови відповідності біологічного матеріалу критеріям інформативності) встановлена етіологія НП в 35,7 % випадків, «швидких» ІХ-тестів – в 18,0 %, а ПЛР-діагностики з

використанням мультиплексних тест-систем на 26 вірусно-бактеріальних патогенів – в 61,6 % випадків.

Таким чином, одночасне застосування трьох різних методичних підходів (класичного бактеріологічного, «швидких» ІХ-тестів та мультиплексної ПЛР в реальному часі) для детекції респіраторних збудників покращує етіологічну діагностику і є ефективним для отримання остаточного результату щодо етіопатогенів НП. Включення в алгоритм етіологічної діагностики НП високотехнологічної мультиплексної ПЛР з використанням тест-систем для одночасної індикації вірусних і бактеріальних патогенів надає важливу інформацію стосовно виявлення моно- і ко-інфекцій (вірусно-вірусних або вірусно-бактеріальних асоціацій). Використання мультиплексної ПЛР дозволяє отримати етіологічний діагноз в короткий проміжок часу (за 6–8 год), а «швидких» ІХ-тестів — через 10–15 хв, що сприяє своєчасному призначенню адекватного етіотропного лікування.

Запропонований алгоритм етіологічної діагностики НП дав можливість встановити етіологію НП у 66,3 % хворих, що на 30,5 % вище, ніж при застосуванні тільки класичних бактеріологічних методів діагностики ($p < 0,05$).

3.2. Алгоритм етіологічної діагностики та спектр і частота вірусно-бактеріальних збудників у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС під час бойових дій

Враховуючи специфіку надання медичної допомоги хворим на НП в зоні проведення АТО/ООС (див. розділ 2), алгоритм етіологічної діагностики цієї недуги (рис. 3.4) мав суттєві відмінності від відповідного алгоритму, який застосовувався в період знаходження мобілізованих у навчальному центрі (рис. 3.1). В зв'язку з несвоєчасним звертанням пацієнтів за медичною допомогою в зоні проведення АТО/ООС, обмеженими матеріальними можливостями і відсутністю кваліфікованих

мікробіологічних (бактеріологічних та вірусологічних) лабораторій він включав в себе тільки експрес ІХ-тести для ідентифікації 2-х найбільш важливих бактеріальних (*S. pneumoniae* та *L. pneumophila*) і 3-х вірусних (віруси грипу А та В, респіраторно-синцитіальний та аденовірус) збудників. Така експрес-діагностика провідних патогенів може бути проведена на будь-якому етапі евакуації хворих в зоні АТО.

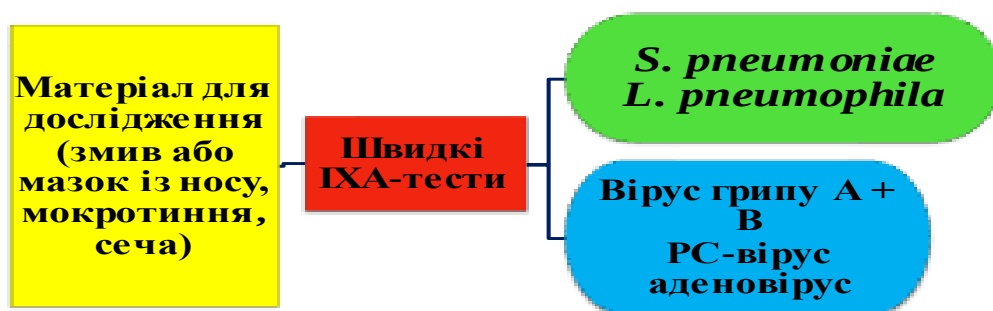


Рис. 3.4 – Алгоритм етіологічної діагностики НП у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО в період бойових дій

Для експрес-діагностики *S. pneumoniae* та *L. pneumophila* (1-й серотип) використовували швидкі тести (відповідно, *Streptococcus pneumoniae* Antigen Test Kit та *Legionella* Urinary Antigen Test Kit NOW®) фірми «Alere Scarborough, Inc.» (США). В основі їх дії лежить імунохроматографічний метод, заснований на специфічній взаємодії антигенів і антитіл на хроматографічній мембрані після її змочування рідиною досліджуваного зразка від хворого [133]. Така взаємодія відбувається внаслідок дифузного переміщення індикаторного імунного компонента, забарвленого колоїдним золотом (КЗ), заздалегідь нанесеного на мембрану, та антигенів досліджуваного зразка після нанесення останнього на мембрану. Для візуального виявлення специфічної імунної реакції в певній зоні-смугі

хроматографічної мембрани попередньо жорстко сорбовані необхідні компоненти, які дозволяють сконцентрувати барвник у вигляді забарвленої смуги. Матеріалом для дослідження слугувала сеча [105, 157].

Результат дослідження враховували через 5–15 хвилин. За наявності антигенів *S. pneumoniae* або *L. pneumophila* (1-й серотип) виявляються дві (один збудник) червоні смуги, одна з яких контрольна.

Швидкий тест на наявність у сечі антигену *S. pneumoniae* проводили у 52 хворих на НП. Даний тест виявився позитивним у 28,5 % випадків.

Швидкий тест на наявність у сечі антигену *L. pneumophila* (1-й серотип) проводили у 24 хворих на НП. У всіх випадках він був негативним.

Швидкі тести на наявність вірусів грипу А та В, респіраторно-синцитіального та аденовірусів застосовували у 52 хворих на НП. «Cito Test Influenza A&B» використовували для якісного визначення нуклеопротейнів всіх відомих субтипів та штамів вірусів грипу А і В, в тому числі високопатогенного пандемічного вірусу грипу А(H₁N₁-swn).

Для діагностики аденовірусної інфекції використовували «Cito Test ADENO RESPI». Нині відомо 49 серотипів аденовірусів людини, з яких 39 відносяться до респіраторних аденовірусів. «Cito Test ADENO RESPI» застосовували як однокроковий аналіз якісного виявлення антигенів тільки респіраторних аденовірусів. Порядок підготовки та дослідження зразку мазків з носу представлено на рис. 3.5. Результат оцінювали через 10 хвилин (рис. 3.6).

Швидкий тест «Cito Test RSV Blister» використовували для діагностики РС-інфекції А/В та диференційної діагностики з іншими респіраторними вірусами. Матеріалом для дослідження слугували мазок з носу або носоглоткові змиви. Процедура тестування на РС-віруси включала в себе такі ж самі етапи, як і при дослідженні на грип. Результат тестування обліковувався візуально через 10–15 хвилин після нанесення зразка.

Всі позитивні результати дослідження вважались такими, що не потребували подальшої верифікації, негативні – були переставлені

повторно.

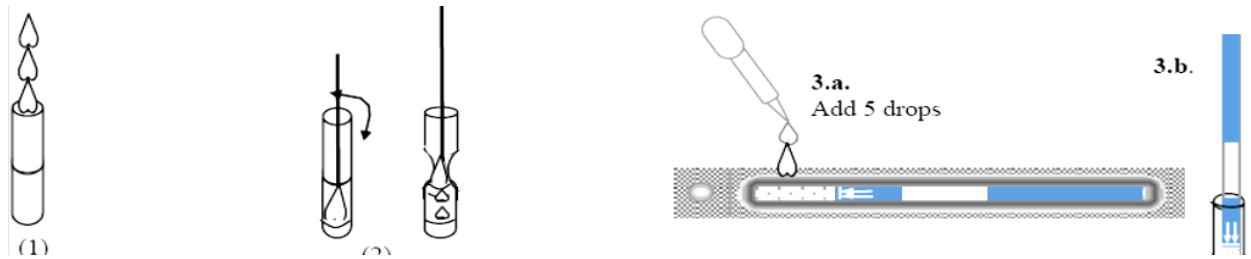


Рис. 3.5. Порядок дослідження мазків з носу IX-тестом «Cito Test ADENO RESPI»

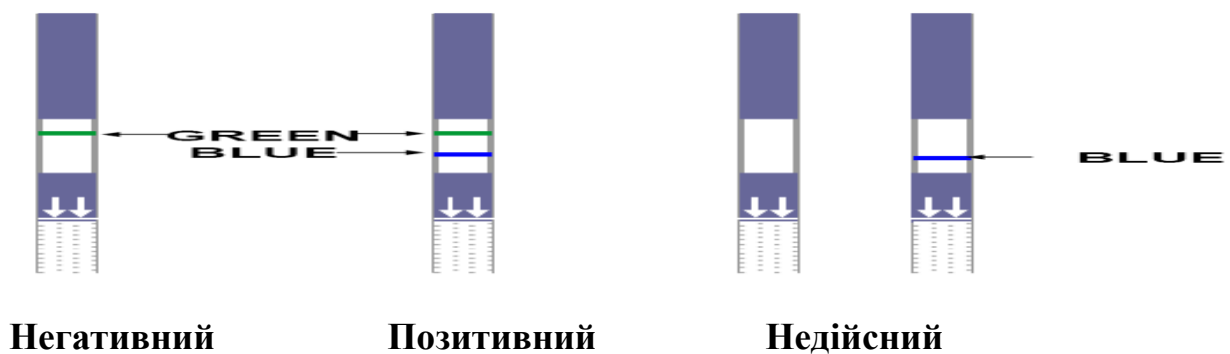


Рис. 3.6. Інтерпретація результатів дослідження IXA-тестом «Cito Test ADENO RESPI»

Дослідження клінічного матеріалу хворих на НП швидкими тестами (рис. 3.7) виявили маркери вірусної інфекції, а саме антигени вірусів грипу А (у 5 зразках), респіраторних аденовірусів (у 6 зразках) та РС-вірусів (у 2 зразках). Всього позитивними на наявність антигенів респіраторних вірусів виявились 13 зразків носоглоткових змивів (24,9 %). Антигени вірусу грипу В не знайдені.

Досить низька частота ідентифікації збудників НП за допомогою тільки «швидких» IX-тестів може бути пояснена обмеженим спектром наявних респіраторних діагностиків. В той же час зручність виконання та наявність «швидких» тестів для ідентифікації вірусів грипу А і В, залишає цей спосіб діагностики як один з основних для діагностики грипу, особливо в епідеміологічний період.

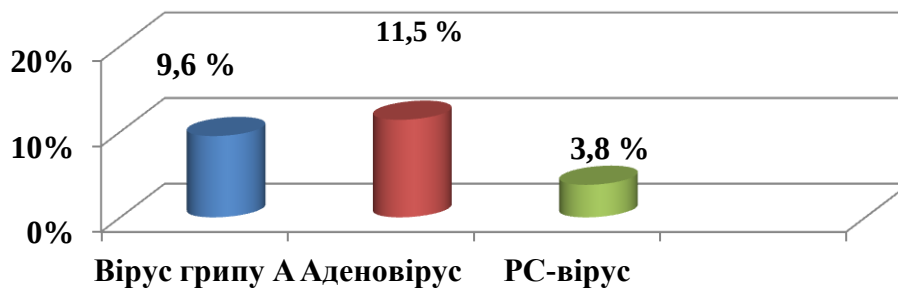


Рис. 3.7. Структура вірусних збудників у хворих на НП за результатами експрес-діагностики швидкими ІХ-тестами

Таким чином, використання алгоритму етіологічної діагностики збудників НП у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО під час бойових дій дозволив встановити причину захворювання в 30,6 % випадків: тільки вірусний збудник – у 1,9 % пацієнтів, вірусний + бактеріальний збудники – у 23,0 % та лише бактеріальний збудник – у 5,7 % пацієнтів.

3.3. Узагальнення результатів

Вперше для етіологічної діагностики вірусно-бактеріальної НП III клінічної групи у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС були використані новітні технології, що базуються на застосуванні мультиплексної ПЛР в реальному часі, експрес-тестування швидкими ІХ-тестами та класичного бактеріологічного дослідження (бактеріоскопія і посів матеріалу на поживні середовища). В зв'язку з тим, що можливості використання цих технологій різняться у мобілізованих в період перебування їх в навчальному центрі та під час бойових дій, було розроблено два алгоритми виявлення збудників, які призводили до виникнення і розвитку НП. Так, в період знаходження мобілізованих в навчальному центрі вже на 1-2 добу від початку НП вони потрапляли в спеціалізований медичний заклад (Чернігівський або Деснянський військовий госпіталь), в якому мали можливість до початку антимікробної терапії провести мікробіологічне дослідження в повному обсязі. Використання розробленого алгоритму дозволило встановити причину НП у

цього контингенту пацієнтів в 66,3 % випадках, що на 30,5 % вище, ніж при застосуванні тільки класичних бактеріологічних методів діагностики ($p < 0,05$) [198, 200].

Несвоєчасне звертання пацієнтів за медичною допомогою в зоні проведення АТО/ООС, обмежені матеріальні можливості і відсутність кваліфікованих мікробіологічних (бактеріологічних та вірусологічних) лабораторій стали причиною того, що алгоритм етіологічної діагностики включав в себе тільки експрес ІХ-тести для ідентифікації 2-х найбільш важливих бактеріальних (*S. pneumoniae* та *L. pneumophila*) і 3-х вірусних (віруси грипу А та В, респіраторно-синцитіальний та аденовіруси) збудників. Така експрес-діагностика провідних збудників може бути проведена на будь-якому етапі евакуації хворих в зоні АТО/ООС. Використання алгоритму етіологічної діагностики збудників НП у військовослужбовців під час бойових дій дозволила встановити причину захворювання в 30,6 % випадків: тільки вірусний збудник – у 1,9 % пацієнтів, вірусний + бактеріальний збудники – у 23,0 % та лише бактеріальний збудник – у 5,7 % пацієнтів [209, 210].

Матеріали розділу висвітлені у публікаціях:

1. Слесаренко Ю. О. Етіологічні особливості негоспітальної пневмонії, асоційованої із спалахом гострих респіраторних захворювань, та особливості її перебігу в мобілізованих військовослужбовців Збройних Сил України. Актуальная инфектология. 2016. №3. С. 57-60.

2. Алгоритм етіологічної діагностики вірусно-бактеріальної негоспітальної пневмонії у мобілізованих для проходження служби в зоні проведення антитерористичної операції / Я. О. Дзюблик, Ю. О. Слесаренко, Г. Б. Капітан. Укр. пульмонол. журнал. 2017. №4. С. 35–38.

3. О. Я. Дзюблик, І. В. Дзюблик, М. І. Гуменюк, О. В. Кукало, Г. Б. Капітан, О. О. Мухін, Р. Є. Сухін, Н. М. Недлінська, В. А. Ячник, О. В. Денисова Ю. О. Слесаренко, Т. М. Багин Спектр вірусних та бактеріальних

збудників у хворих на гострі негоспітальні інфекції нижніх дихальних шляхів. Тез. допов. І нац. конгр. пульмонологів України. Київ. 2018. С. 43.

4. Я. О. Дзюблик, О. В. Кукало, Г. Б. Капітан, Ю. О. Слєсаренко
Мікробіологічний скринінг збудників негоспітальної пневмонії у
військовослужбовців строкової служби. Тез. допов. І нац. конгр.
пульмонологів України. Київ. 2018. С. 44.

РОЗДІЛ 4

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА АНТИМІКРОБНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ВІРУСНО-БАКТЕРІАЛЬНУ НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ, ЩО ВИНИКЛА У МОБІЛІЗОВАНИХ ДЛЯ ПРОХОДЖЕННЯ СЛУЖБИ В ЗОНІ АТО/ООС

Антимікробна хіміотерапія є основним інструментом ведення хворих на НП. Арсенал антибіотиків, який існує в даний час, дозволяє обирати оптимальний варіант лікування пацієнтів. Проте на вибір препаратів для антиінфекційної хіміотерапії впливає велика кількість факторів, як пов'язаних із зовнішнім середовищем (місце захворювання, регіональні особливості резистентності збудників і т.п.), так і особливостей індивідууму (вік, імунний статус, наявність тих чи інших супутніх захворювань і т.п.). На сьогоднішній день антибіотикотерапія хворих на НП є недостатньо розв'язаною проблемою в усьому світі, незважаючи на публікацію значної кількості наукових робіт та створення провідними асоціаціями фахівців міжнародних та національних консенсусів, рекомендацій та клінічних настанов. Зазвичай терапія пацієнтів із НП вимагає чіткого дотримання затверджених національних інструкцій, особливо якщо антимікробні хіміопрепарати призначаються емпірично [98, 115, 199]. Разом із тим, певні клінічні ситуації та індивідуальні особливості хворих зумовлюють необхідність використання альтернативних схем і підходів до фармакотерапії. Більше того, у зв'язку із поглибленням знань з питань епідеміології респіраторних інфекцій, впровадженням у практику високоефективних експрес-методів ідентифікації збудників НП, підвищенням рівню резистентності до антибіотиків основних респіраторних бактеріальних патогенів, розробкою нових критеріїв оцінки факторів ризику несприятливого перебігу НП, появою нових антибіотиків (ертапенем, доріпенем, геміфлоксацин, тайгециклін, цефтаролін), клінічні настанови

потребують оновлення із періодичністю раз на 3–5 років [156, 201, 214].

Оновлення і корекція консенсусів із антимікробної хіміотерапії хворих на НП повинні проводитися з урахуванням регіональних даних про розповсюдженість антибіотикорезистентних штамів основних збудників захворювання та результатів проспективних рандомізованих контрольованих досліджень, проведених відповідно до норм доказової медицини та положень належної клінічної практики. Антимікробна хіміотерапія у наших хворих включала в себе антибактеріальні і противірусні засоби [98, 115, 204].

4.1. Особливості клінічного перебігу негоспітальної пневмонії вірусно-бактеріальної етіології що виникла у мобілізованих для проходження служби в зоні проведення АТО/ООС

На сьогоднішній день доведено, що спалахи НП серед військовослужбовців, особливо тих, що знаходяться в навчальних центрах ЗСУ, тісно пов'язані з захворюваністю на ГРВІ. Це обумовлено перемішуванням особового складу, мобілізованого з різних регіонів країни, особливостями проживання з цілодобовим контактом, харчування, прально-лазневого обслуговування, дозвілля та різних видів військової праці [208].

Надходження поповнення у військові частини для проходження служби в зоні АТО є пусковим фактором активації епідемічного процесу захворювання на ГРВІ та НП. При цьому в зимово-весняний період підвищення захворюваності значно більше, ніж влітку, в результаті впливу ряду факторів, характерних для холодної пори року: зниження загальної імунорезистентності організму і його переохолодження, активація механізму передачі інфекції, більш тривале перебування військовослужбовців у закритих приміщеннях [166, 194, 200].

Протиінфекційна резистентність людини до збудників респіраторної інфекції генетично детермінована. Вона залежить від багатьох соціальних і природних факторів і забезпечується впливом комплексу специфічних і неспецифічних захисних механізмів [113]. Біля 25% військовослужбовців

мають низьку імунорезистентність у відношенні до вірогідних збудників інфекцій дихальних шляхів.

Проведено аналіз виникнення і розвитку патологічного процесу у 98 мобілізованих військовослужбовців, що перебували в березні-липні 2015 р. в навчальному центрі ЗСУ. Діагноз ГРВІ встановлювався при появі перших випадків захворювання на підставі аналізу скарг і об'єктивного обстеження. А НП – згідно наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р.

Особливістю перебігу НП було те, що захворювання виникало на тлі симптомів ГРВІ, які були притаманні клінічній картині відповідних вірусних інфекцій. Так, для РС-вірусної інфекції у дорослих характерно у більшості випадків ураження нижніх дихальних шляхів при незначній загальній інтоксикації. Основним симптомом у хворих був сухий кашель, який у 83,7% поєднувався з субфебрильною температурою тіла, а у 16,2% - з нежиттю. Для аденовірусної інфекції була характерна більш виражена інтоксикація з ринофарингітом і поступовим розповсюдженням запалення на слизову оболонку гортані, трахеї та бронхів. Ринофарингіт у обстежених хворих зустрічався в 98,0 % випадків, ларинготрахеїт – в 84,0 %.

Про можливість виникнення пневмонії свідчили: підйом температури тіла до 38°C і більше, посилення кашлю, збільшення об'єму і гнійності мокротиння, поява болю в грудній клітині, задишки і/або фізикальних проявів (крепітуючих, або дрібнопухирцевих хрипів), а також лейкоцитозу чи/або зсуву формули крові вліво. В усіх випадках діагноз НП був підтверджений рентгенологічно. Термін виникнення НП від початку ГРВІ був достовірно більший при РС-вірусній інфекції у порівнянні з аденовірусною етіологією захворювання і становив $(7,1 \pm 0,9)\%$ і $(4,2 \pm 0,16)\%$ відповідно ($p < 0,05$).

Оскільки, РС-вірус значно частіше вражає нижні дихальні шляхи, а вірус ПГ – верхні, в той час як бактеріальний чинник, що викликає пневмонію, діє на враженні вірусом ділянки респіраторного тракту, то ми відповідно бачили більш тяжкий перебіг пневмококової пневмонії з

більшим об'ємом враження легень та відповідно більшою кількістю ускладнень [137, 165, 189].

Ще однією особливістю НП було виникнення ускладнень з боку серцево-судинної системи у вигляді інфекційного міокардиту (ІМ), який був діагностований у 16,3 % пацієнтів.

Аналізуючи перебіг ІМ у хворих на НП пневмококової етіології встановлено, що у всіх випадках це ускладнення мало легкий перебіг і одужання наступало в середньому через $(37,0 \pm 1,7)$ дні.

Головним проявом ІМ було виражене пригнічення синоатріального вузла (САВ), у вигляді порушень його автоматизму, синоатріальної провідності і їх комбінацій. Синусну брадикардію < 60 на хв. виявлено у 90,6 % пацієнтів, синоатріальну блокаду - у 25,9 %; атріовентрикулярну дисоціацію - у 37,7 %, заміщувальні ритми - у 17,7 % пацієнтів, порушення реполяризації у 85,9 %. Більш виражені ЕКГ зміни відмічалися у хворих на тлі попередньої РС-вірусної інфекції. Середній термін від початку захворювання до міокардиту складав $(13,6 \pm 0,63)$ дня.

Спираючись на літературні джерела, де зазначено, що ІМ в більшості випадків викликає вірусний чинник і для нього характерні прояви на тлі переважаючої симпатикотонії у вигляді синусної тахікардії, в наших спостереженнях ми бачимо різке пригнічення функції САВ, що напевно обумовлено поєднанням вірусного і бактеріального чинників [59, 104].

4.2. Антимікробна хіміотерапія у хворих на вірусно-бактеріальну НП ІІІ клінічної групи, що виникла у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС в період перебування їх в навчальному центрі

Першу групу хворих із вірусно-бактеріальною НП середньотяжкого перебігу склали 98 осіб, у яких захворювання починалось із ГРВІ і через 4–7 днів ускладнювалось пневмонією. Всі вони були мобілізованими для проходження служби в зоні АТО/ООС та перед цим знаходились на протязі

1,5-2 міс. в одному із навчальних центрів ЗС України. Особливість цього контингенту полягала в тому, що він був дуже однорідним за статтю (чоловіки складали 100 %), місцем знаходження та терміном виникнення захворювання.

Усіх хворих першої групи методом рандомізації розподілили на дві підгрупи в залежності від призначеної емпіричної антимікробної хіміотерапії. В 1-й основній підгрупі (50 пацієнтів) антибіотики поєднували з протівірусним препаратом, а в 2-й, контрольній, (48 пацієнтів) – використовували лише антибактеріальну терапію.

В обох підгрупах антибіотикотерапія препаратами і ряду (вибору) була однаковою: більшість пацієнтів кожної групи отримували цефалоспорин III покоління (в/в або в/м), а інші – захищений амінопеніцилін (в/в). Крім того, всім хворим одночасно призначали перорально макролід. Після стабілізації процесу (через 3–4 доби) переходили на пероральний прийом відповідного захищеного амінопеніциліну або цефалоспорину III покоління [190, 212].

Таким чином, 36 (72,0 %) особам 1-ї підгрупи і 39 (81,3 %) – 2-ї підгрупи призначали парентерально (в/в або в/м) цефтриаксон у дозі 2 г 1 раз на добу впродовж 3–4 діб в комбінації з пероральною формою азитроміцину у дозі 500 мг 1 раз на добу за 1,5 години до прийому їжі протягом 3 діб. Після цього антибактеріальну терапію проводили пероральною формою цефуроксиму аксетилу у дозі 500 мг 2 рази на добу під час прийому їжі впродовж 5-7 днів.

Інші хворі 1-ї та 2-ї підгруп (відповідно 28,0 та 18,7 %) отримували внутрішньовенно амоксицилін/клавуланат у дозі 1,2 г 3 рази на добу впродовж 3–4 діб в комбінації з пероральною формою азитроміцину у дозі 500 мг 1 раз на добу за 1,5 години до прийому їжі протягом 3 діб. Після цього антибактеріальну терапію продовжили пероральною формою амоксициліну/клавуланату у дозі 1000 мг 2 рази на добу незалежно від прийому їжі 7-10 днів.

Хворим 1-ї підгрупи додатково до антибактеріальної терапії з першого

дня лікування призначали емпірично (до отримання результатів вірусологічного дослідження) вітаглутам в дозі 90 мг 1 раз на добу незалежно від прийому їжі впродовж 5–7 діб (в середньому $(5 \pm 0,3)$ доби) [51,197].

Вибір вітаглутаму для лікування наших хворих був зумовлений в першу чергу тим, що цей препарат має на сьогодні найбільш широкий спектр активності – протівірусна дія по відношенню до 4-х вірусів (грипу А і В, парагрипу, аденовірусів, РС-вірусів) та індукція ендogenous інтерферону по відношенню до інших [54, 99].

В усіх пацієнтів захворювання виникало в березні–липні 2015 р. Воно починалось з ГРВІ, яке в більшості випадків проявлялось нежиттю, болем у горлі, свербінням в очах, слабкістю та підвищенням температури тіла в межах 37–38 °С. У хворих обох груп практично через один і той же термін (відповідно $(4,0 \pm 0,2)$ та $(4,1 \pm 0,2)$ дня) була встановлена НП III клінічної групи, з приводу чого їх госпіталізували в 407 військовий госпіталь Міністерства оборони України (місто Чернігів).

Середній вік хворих 1-ої підгрупи складав $(33,1 \pm 1,2)$ роки (табл. 4.1). На початку лікування у $(62,0 \pm 6,9)$ % хворих температура тіла не перевищувала 38° С та у $(38,0 \pm 6,9)$ % – була вище 38° С.

Задишка при звичайному повсякденному фізичному навантаженні турбувала $(86,0 \pm 4,2)$ % хворих. У всіх пацієнтів був кашель, який в $(90,0 \pm 4,2)$ % випадку супроводжувався виділенням незначної кількості (до 50 мл на добу) слизисто-гнійної або гнійної мокротини. Крепітуючі хрипи в легенях вислуховували у $(82,0 \pm 5,1)$ % хворих над зоною проекції запальної інфільтрації в легенях. Кількість лейкоцитів в крові становила $(8,4 \pm 0,4) \times 10^9/\text{л}$, а паличкоядерних лейкоцитів – $(7,0 \pm 1,0)$ %. ШОЕ в підгрупі дорівнювало $(28,5 \pm 2,8)$ мм/год.

Середній вік хворих 2-ої підгрупи складав $(34,2 \pm 1,4)$ року (табл. 4.1). На початку лікування у $(52,1 \pm 7,2)$ % пацієнтів температура тіла не перевищувала 38 °С та у $(47,9 \pm 7,2)$ % – була вище 38 °С.

Задишка при звичайному фізичному навантаженні турбувала ($87,5 \pm 4,1$) % хворих. У всіх пацієнтів був кашель, який в ($91,7 \pm 5,6$) % випадку супроводжувався виділенням незначної кількості (до 50 мл на добу) слизисто-гнійної або гнійної мокроти. Крепітуючі хрипи в легенях вислуховували у ($89,6 \pm 5,7$) % хворих над зоною проекції запальної інфільтрації в легенях. Кількість лейкоцитів в крові становила ($9,2 \pm 0,5$) $\times 10^9$ /л, а паличкоядерних лейкоцитів – ($8,5 \pm 1,0$) %. ШОЕ в підгрупі дорівнювало ($33,8 \pm 3,8$) мм/год.

При рентгенологічному дослідженні у всіх хворих НП виявляли інфільтративні зміни, як правило, в межах 1–2 часток однієї легені.

Таким чином, наведені дані свідчать про повну співставність обох підгруп за усіма показниками дослідження: вік хворих, клініко-рентгенологічні дані, результати лабораторних аналізів, терміни виникнення НП.

Таблиця 4.1

**Клінічна характеристика хворих на вірусно-бактеріальну НП
середньотяжкого перебігу до початку лікування**

Показник	Підгрупа хворих	
	1-ша (n = 50)	2-га (n = 48)
1	2	3
Вік, роки	$33,1 \pm 1,2$	$34,2 \pm 1,4$
Стать, чоловіки (%)	100	100
Термін виникнення НП від початку ГРВІ, дні	$4,3 \pm 0,3$	$4,1 \pm 0,3$
Температура тіла:		
> 37 °C ≤ 38 °C, % хворих	$62,0 \pm 6,9$	$52,1 \pm 7,2$
> 38 °C, % хворих	$38,0 \pm 6,9$	$47,9 \pm 7,2$
1	2	3
Задишка, % хворих	$86,0 \pm 4,2$	$87,5 \pm 4,1$

Кашель, % хворих	100	100
Виділення мокроти, % хворих	90,0 ± 4,2	91,7 ± 5,6
Крепітуючі хрипи в легенях, % хворих	82,0 ± 5,1	89,6 ± 5,7
Кількість лейкоцитів в крові, 10 ⁹ /л	8,4 ± 0,4	9,2 ± 0,5
Кількість паличкоядерних лейкоцитів, %	7,0 ± 1,0	8,5 ± 1,0
ШОЕ, мм/год	28,5 ± 2,8	33,8 ± 3,8

Для визначення етіології НП в 1–2 день перебування хворого в стаціонарі було проведено дослідження відповідного біологічного матеріалу. Бактеріоскопію мокроти здійснили у всіх пацієнтів. Результати її визнані позитивними в 43 (86,0 %) випадків в 1-й підгрупі та в 42 (85,4 %) випадків у 2-й групі. Після цього позитивні зразки матеріалу засівали на поживні середовища, що дозволило виявити збудників у діагностично значущому титрі ($\geq 10^6$ КУО/мл): у 21 (48,8 %) випадку в 1-й підгрупі і 19 (45,2 %) випадку в 2-й підгрупі. Структура бактеріальних збудників НП у пацієнтів 1-ї та 2-ї підгруп наведена на рисунках 4.1 і 4.2.

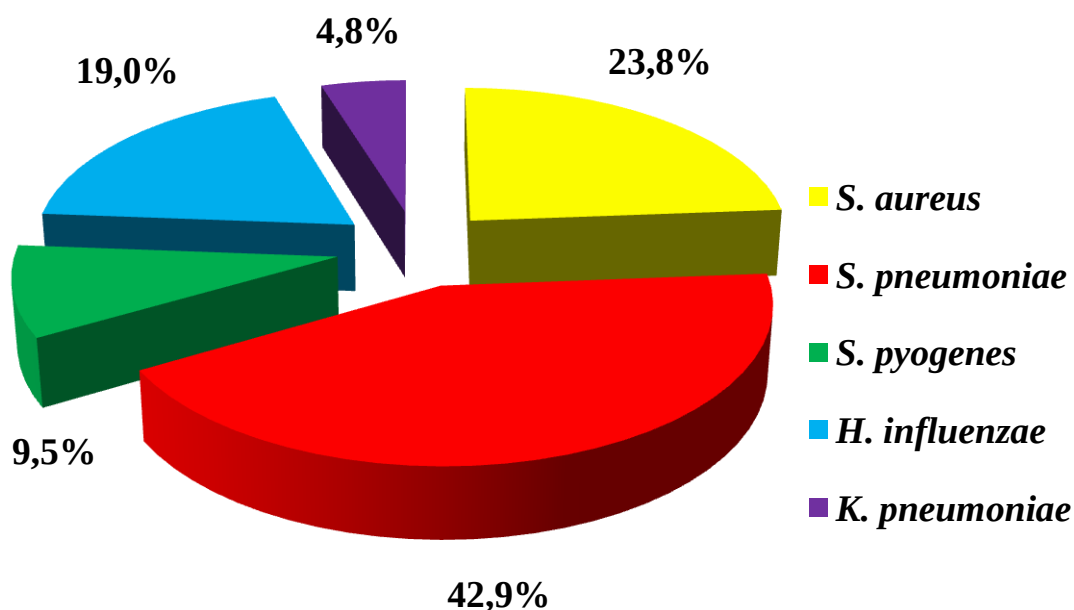


Рис. 4.1. Структура бактеріальних збудників НП у хворих 1-ї підгрупи

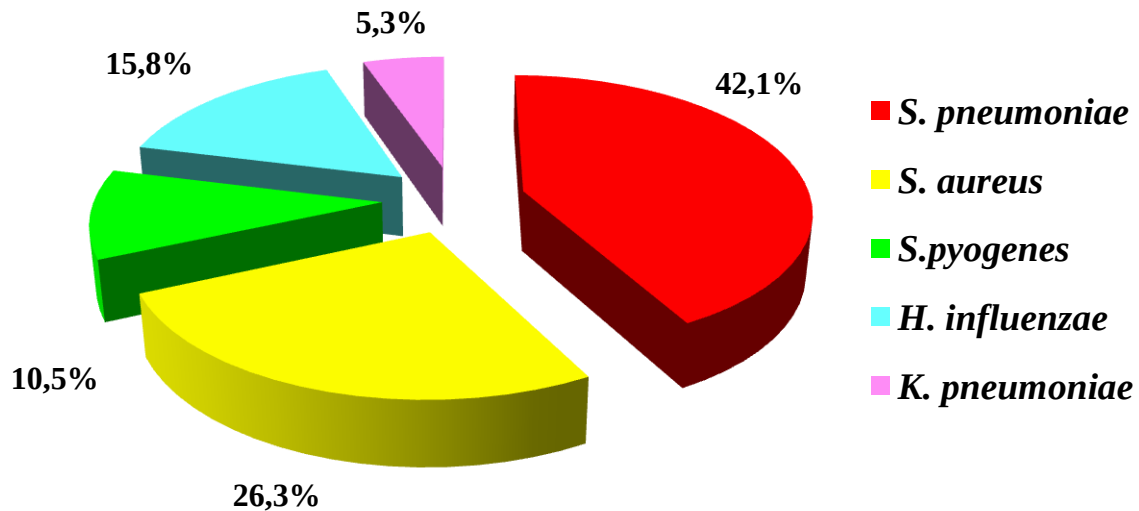


Рис. 4.2. Структура бактеріальних збудників НП у хворих 2-ї підгрупи

У пацієнтів обох підгруп найбільш часто висівали *S. pneumoniae* (відповідно у 42,9 і 42,1 % випадків) та *S. aureus* (відповідно у 23,8 і 26,3 % випадків). Отримані результати підтверджують дані літератури про те, що головними бактеріальними збудниками НП, яка виникла на фоні вірусної інфекції, є пневмокок і золотистий стафілокок. Інші мікроорганізми висівали значно рідше і їх питома вага не перевищувала 16 %.

Паралельно з бактеріологічними виконувались і вірусологічні дослідження. За допомогою мультиплексної ПЛР ідентифікували 54 штами вірусних збудників у 40 (80,0 %) хворих 1-ї підгрупи. При цьому у 28 (70,0 %) пацієнтів у біологічному матеріалі знаходили по 1 штаму вірусу, у 10 (25,0 %) – по 2 штами вірусів та у 2 (5,0 %) – по 3 штами вірусів. Найбільш часто серед вірусних збудників у хворих 1-ї підгрупи виявляли аденовірус (у 55,6 % випадків), менш часто – риновірус (у 13,0 % випадків) і всі інші – кожен менш 8 % випадків (рис. 4.3).

У 40 (83,3 %) хворих 2-ї підгрупи ідентифікували 58 штамів вірусних збудників. При цьому у 30 (65,2 %) пацієнтів у біологічному матеріалі знаходили по 1 штаму вірусу, у 13 (28,3 %) – по 2 штами вірусів та у 3 (6,5

%) – по 3 штами вірусів. Найбільш часто серед вірусних збудників у хворих 2-ї підгрупи виявляли аденовірус (у 58,6 % випадків), менш часто риновірус (у 12,1 % випадків) і всі інші – кожен менш 7 % випадків (рис. 4.4). Оскільки в даній підгрупі у 2 хворих був ідентифікований вірус грипу А, було проведено подальше дослідження, яке дозволило встановити сезонний субтип А (H₃N₂) збудника.

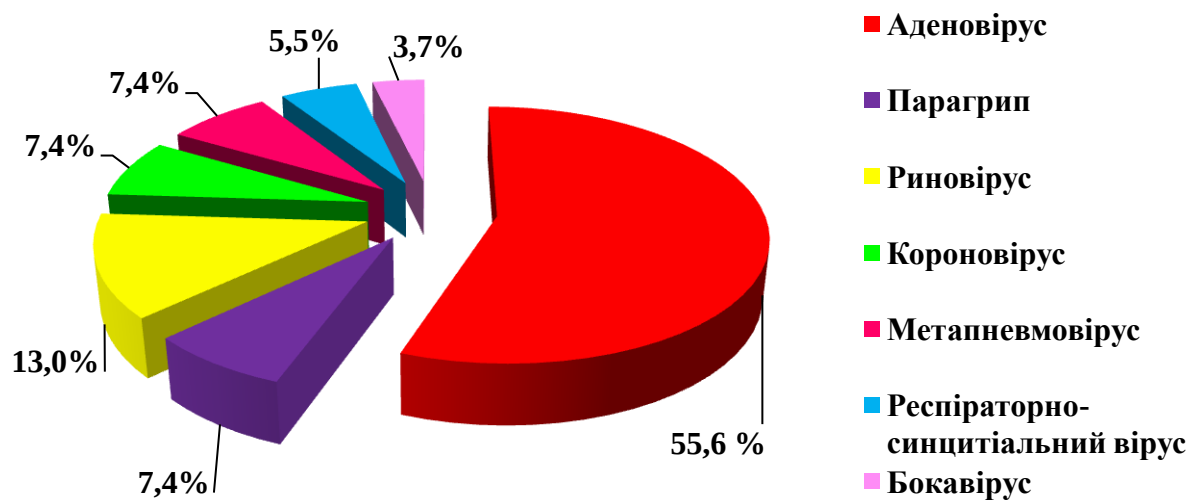


Рис. 4.3. Структура вірусних збудників НП у хворих 1-ї підгрупи

Важливу роль у перебігу захворювання у пацієнтів відігравали інфекційні ускладнення позалегенової локалізації. Так, крім НП, у 14 (28,0 %) хворих 1-ї та 42 (75,0 %) хворих 2-ї підгруп відмічали, головним чином, тонзиліт (відповідно 21,4 і 40,5 % випадків) та синусити (відповідно 64,3 і 42,9 %), всі інші ускладнення (інфекційний міокардит, отит, фурункульоз і т.д.) – значно рідше. При цьому у пацієнтів 1-ї підгрупи в 13 (92,9 %) випадках було одне ускладнення і в 1 (7,1 %) випадку – два ускладнення. У хворих 2-ї підгрупи в 18 (42,9 %) випадків було одне ускладнення, у 21 (50,0 %) випадку – два ускладнення і в 4 (9,5 %) випадках – 3 ускладнення.

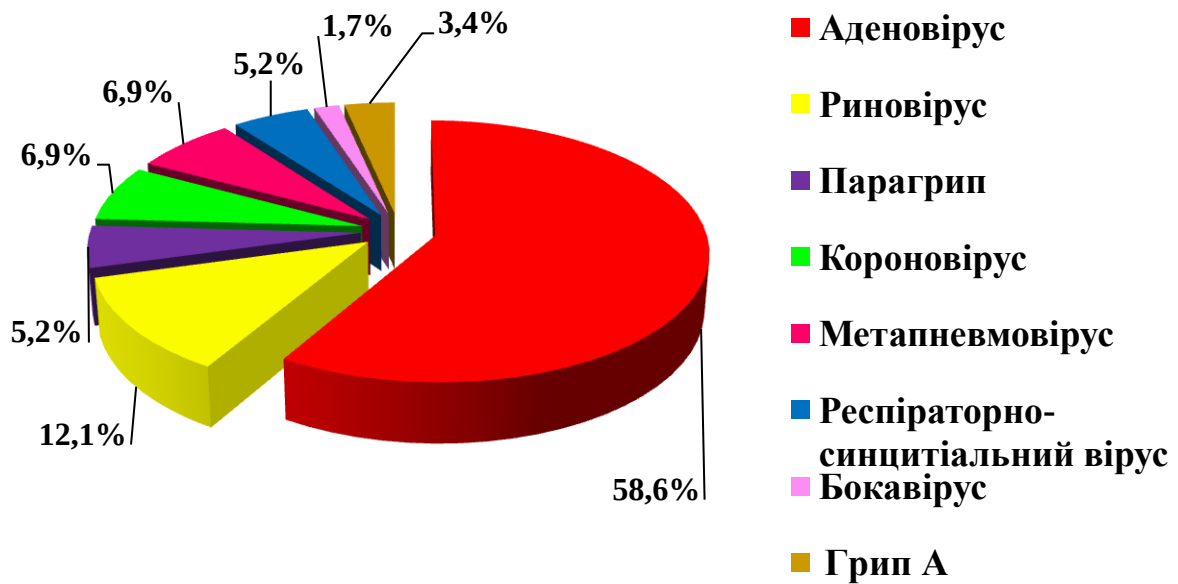


Рис. 4.4. Структура вірусних збудників НП у хворих 2-ої підгрупи

Слід також відмітити, що у 7 (50,0 %) хворих 1-ї підгрупи ускладнення діагностували в 1-й день перебування в стаціонарі, у 5 (35,7 %) пацієнтів – на 2-й день, у 1 (7,1 %) – на 3-й день і у 1 (7,1 %) – на 12-й день. Тобто, 85,7 % ускладнень виникало на 1–2 день госпіталізації. В 2-й підгрупі у 11 (26,2 %) хворих ускладнення діагностували в 1-й день перебування в стаціонарі, у 5 (11,9 %) пацієнтів – на 2-й день, а у всіх інших (61,9 %) – з 3-го дня. Тобто, 38,1 % ускладнень виникало на 1–2 день госпіталізації.

Таким чином, в першій підгрупі вірогідно рідше ніж в другій виникали інфекційні ускладнення (відповідно $(28,0 \pm 6,3)$ і $(75,0 \pm 5,4)$ % випадку, $p < 0,05$). Крім того, термін їх встановлення в першій підгрупі виявився вірогідно меншим (відповідно $(1,6 \pm 0,3)$ та $(3,7 \pm 0,5)$ дня, $p < 0,05$). Одним із критеріїв ефективності проведених режимів хіміотерапії був термін нормалізації температури тіла від дня госпіталізації в стаціонар (рис. 4.5–4.6). Так, в основній підгрупі він склав $(1,8 \pm 0,2)$ дня, а в контрольній – $(4,8 \pm 0,3)$ дня, $p < 0,05$.

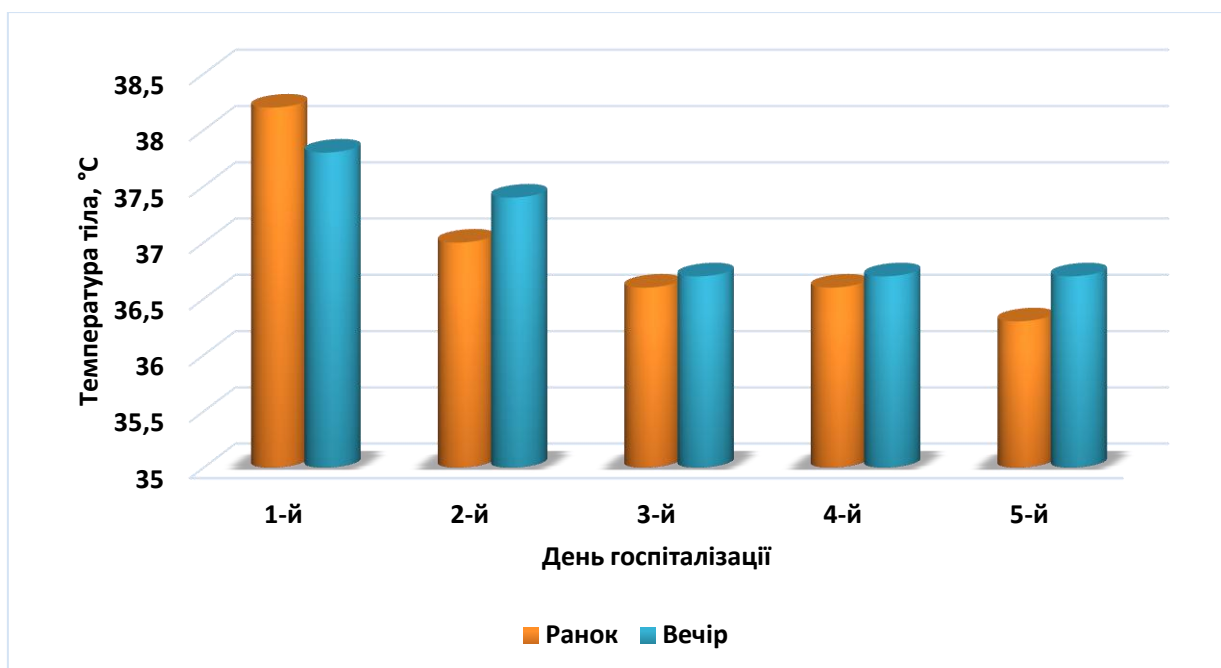


Рис. 4.5. Динаміка температури тіла у хворих 1-ї підгрупи

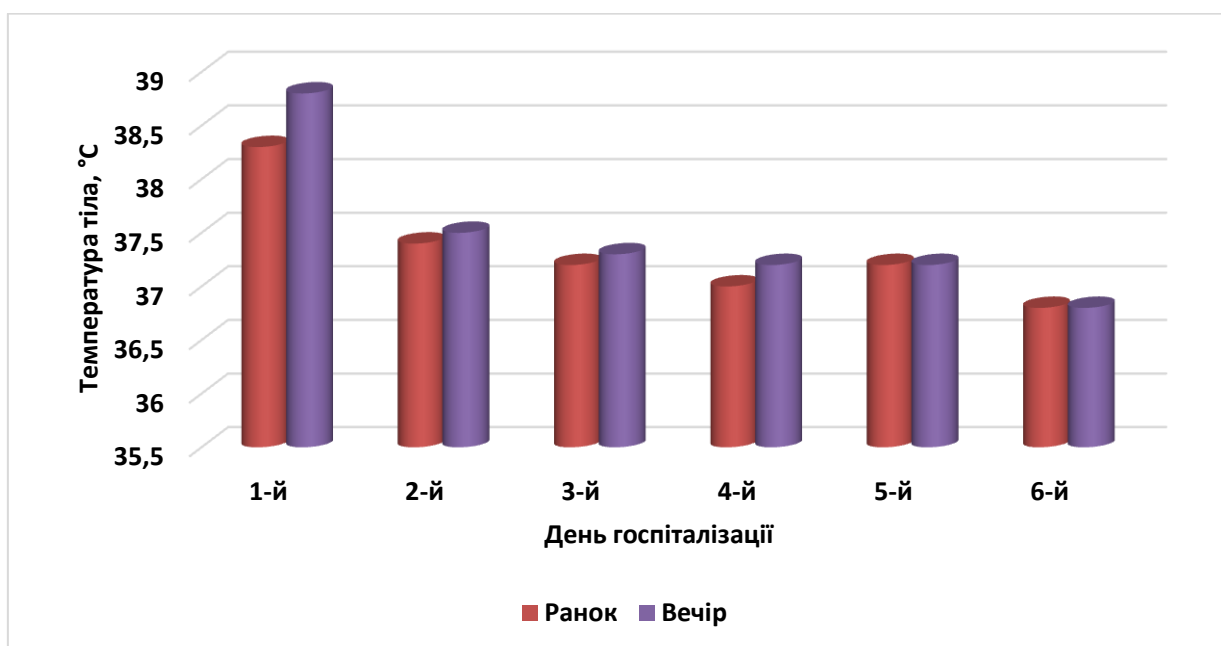


Рис. 4.6. Динаміка температури тіла у хворих 2-ї підгрупи

Частота інших клінічних проявів НП наприкінці лікування наведена в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Частота деяких симптомів НП в кінці лікування

Показник	Підгрупа хворих	
	1-ша (n = 50)	2-га (n = 48)
Задишка, % хворих	2,0 ± 1,9	6,3 ± 3,4
Кашель, % хворих	14,0 ± 5,4	16,7 ± 6,1
Виділення мокроти, % хворих	12,0 ± 5,9	14,6 ± 6,3
Крепінючі хрипи в легенях, % хворих	0	4,3 ± 3,7
Кількість лейкоцитів в крові, 10 ⁹ /л	5,8 ± 0,3	6,5 ± 0,5
ШОЕ, мм/год	6,2 ± 2,8	7,3 ± 3,1

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

Як свідчать дані табл. 4.2, динаміка задишки була достатньо інтенсивною – вона залишалась тільки в 2,0 % випадків у 1-й підгрупі та 6,3 % випадків в 2-й підгрупі. Динаміка кашлю, виділення мокроти та наявності крепінючих хрипів в легенях була менш інтенсивною, однак після лікування і ці симптоми зникли в переважній більшості пацієнтів.

Позитивні клінічні зміни супроводжувались покращанням показників клінічного аналізу крові. Після лікування достовірно ($p < 0,05$) зменшилась кількість лейкоцитів у хворих обох підгруп: у 1-й – до $(5,8 \pm 0,3) \times 10^9/\text{л}$ та в 2-й – до $(6,5 \pm 0,5) \times 10^9/\text{л}$ ($p > 0,05$) (табл. 4.2). Такою ж значною була динаміка ШОЕ. Після лікування цей показник достовірно ($p < 0,05$) знизився у хворих обох груп: у 1-й – до $(6,2 \pm 2,8)$ та в 2-й – до $(7,3 \pm 3,1)$ мм/год ($p > 0,05$).

При рентгенологічному обстеженні на 14-й день від початку лікування повне зникнення інфільтративних змін в легенях виявили в 1-й підгрупі у $(94,0 \pm 3,3)$ % хворих – а в 2-й – у $(87,5 \pm 4,4)$ % ($p > 0,05$).

При оцінці безпеки та переносимості антимікробної терапії не виявили достовірних відмінностей за частотою виникнення небажаних явищ під час лікування між групами порівняння, які зареєстрували у $(24,0 \pm 4,6)$ % хворих 1-ї групи та у $(20,8 \pm 5,3)$ % – 2-ї ($p > 0,05$). Усі наявні небажані явища були незначно вираженими та не вимагали відміни або корекції призначеної терапії. Найчастіше у хворих обох груп виявляли транзиторне підвищення рівня АЛТ, головний біль, діарею, нудоту.

Аналіз динаміки результатів клініко-лабораторних та рентгенологічних досліджень свідчив, що проведена емпірична ступенева антиінфекційна терапія сприяла досягненню позитивних результатів в усіх випадках: в 1-й підгрупі одужання діагностовано у $(86,0 \pm 5,4)$ % хворих і покращання – у $(14,0 \pm 5,4)$ %; в 2-й підгрупі – одужання у $(83,3 \pm 6,1)$ % хворих і покращання у $(16,7 \pm 6,1)$ % ($p > 0,05$). В той же час термін досягнення позитивних результатів в обох підгрупах достовірно відрізнявся. Так, в основній підгрупі він склав $(12,1 \pm 0,8)$ дня, а в контрольній – $(16,9 \pm 0,8)$, $p < 0,05$.

Відрізнялась у основній і контрольній підгрупах і середня тривалість використання антибактеріальних препаратів (відповідно $(9,9 \pm 0,7)$ та $(12,0 \pm 0,7)$ дня, $p < 0,05$).

Отже, результати проведеного дослідження свідчать, що у хворих на вірусно-бактеріальну НП III клінічної групи, яка виникла у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС в період перебування їх в навчальному центрі, додаткове включення до емпіричної ступеневої антибіотикотерапії вітаглутаму дозволяє достовірно зменшити частоту інфекційних ускладнень, термін їх виникнення, тривалість антибіотикотерапії, а також термін досягнення позитивних результатів лікування [215].

4.3. Антимікробна терапія хворих на вірусно-бактеріальну

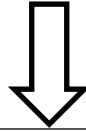
негоспітальну пневмонію, що виникла у мобілізованих при проходженні служби в зоні АТО/ООС під час бойових дій

Особливостями ведення хворих на НП при проходженні служби в зоні АТО/ООС під час бойових дій є своєчасне, послідовне та спадкоємне проведення необхідних діагностичних і лікувальних заходів на полі бою (в осередках масових санітарних втрат) та на етапах медичної евакуації (рис. 4.7). Другу групу хворих із вірусно-бактеріальною НП середньотяжкого перебігу склали 74 особи. Всі вони були мобілізованими для проходження служби в зоні АТО/ООС та перед цим знаходились протягом 1,5-2 міс. в одному із навчальних центрів ЗС України. Особливість цього контингенту полягала в тому, що він був дуже однорідним за статтю (чоловіки складали 100 %) [106].

У всіх пацієнтів захворювання починалось із ГРВІ, в зв'язку з чим вони були оглянуті на 1 етапі евакуації санітарним інструктором або фельдшером. Призначена симптоматична терапія на протязі 2-3 днів виявилася неефективною, тому хворих було направлено на другий етап евакуації, де здійснювалася перша лікарська допомога. На цьому етапі проводився огляд лікарем загальної практики або терапевтом, виконувалися швидкі тести на віруси грипу та продовжувалася симптоматична терапія протягом 3-4 днів. Швидкі тести на наявність вірусів грипу виконані у 32 (43,2 %) пацієнтів: в усіх випадках результати були негативними. Відсутність ефекту від лікування та погіршення стану хворих викликало підозру про ускладнення ГРВІ негоспітальною пневмонією і вони були евакуйовані до військових мобільних госпіталів.

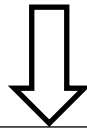
Після клініко-лабораторного та рентгенологічного (рентгенографія в прямій та боковій проекціях) обстеження у цих хворих виявлена НП III клінічної групи, в зв'язку з чим була розпочата емпірична антибіотикотерапія. Таким чином, етіотропна терапія хворих на НП почалася тільки через 7-14 днів від початку захворювання [188, 190].

1 етап (долікарська медична допомога) – безпосередньо на позиціях на лінії зіткнення, при перших проявах захворювання, як правило, симптоматичне лікування самостійно або після огляду санітарного інструктора або фельдшера



2 етап (перша лікарська) – надається в умовах медичної роти або медичного пункту частини, які розташовані на відстані 4-5 км від лінії зіткнення. Хворому проводиться фізикальний огляд лікарем загальної практики або терапевтом, виконуються швидкі тести (грип), продовжує симптоматичне лікування.

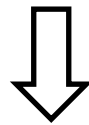
Хворі на неускладнені форми ГРВІ ізолюються в умовах лазарету медичного пункту частини та після одужання повертаються до служби.



3 етап (кваліфікована медична допомога) – надається лікарями-спеціалістами (інфекціоніст, терапевт) в умовах військового мобільного госпіталю. Сюди потрапляють хворі при неефективному лікуванні на попередніх етапах медичної евакуації, погіршенні загального стану хворих, та **УСІ** хворі з верифікованим діагнозом негоспітальна пневмонія.

Окрім обсягів діагностики попередніх етапів, тут виконуються: рентгенографія легень, загальноклінічний та біохімічний аналіз крові, швидкі тести (пневмокок, легіонела), призначається антибіотикотерапія (цефалоспорин III покоління в поєднанні з азитроміцином або респіраторні фторхінолони).

Хворі після одужання або проходять реабілітаційне лікування (зокрема, в обласному госпіталі ветеранів війни, м. Святогірськ), або повертаються до місця проходження служби.



4 етап (спеціалізована медична допомога) – надається в умовах військово-медичних клінічних центрів (м. Харків, м. Київ). Хворі з ускладненими та важкими формами НП, при неефективності проведеного лікування в умовах ВМГ.

Окрім обсягів діагностики попередніх етапів, тут виконуються: бактеріологічний посів харкотиння, визначення чутливості збудника до антибіотика, призначається антибіотикотерапія у відповідності із результатами антибіотикограми.

Рис. 4.7. Схема евакуації хворих на негоспітальну пневмонію, яка розвинулася на тлі ГРВІ, в зоні проведення АТО/ООС

В залежності від призначеної антибіотикотерапії пацієнтів другої

групи розподілили на дві підгрупи. Першу підгрупу склали 44 хворих на вірусно-бактеріальну НП середньотяжкого перебігу, які отримували в якості препаратів вибору цефтриаксон у дозі 2 г 1 раз на добу в комбінації з пероральною формою азитроміцину у дозі 500 мг 1 раз на добу за 1,5 години до прийому їжі протягом 3 діб. Після стабілізації процесу (через $3,7 \pm 1,1$ доби) переходили на пероральний прийом захищеного амінопеніциліну – амоксицилін/клавуланат у дозі 1000 мг 2 рази на добу незалежно від прийому їжі [149, 160].

Другу підгрупу склали 30 хворих на вірусно-бактеріальну НП середньотяжкого перебігу, які отримували в якості препарату вибора левофлоксацин у дозі 500 мг 1 раз на добу. Після стабілізації процесу (через 3-4 доби, в середньому 3,8 доби) продовжували лікування пероральною формою цього антибіотика в дозі 500 мг 1 раз на добу незалежно від прийому їжі.

Середній вік хворих 1-ої підгрупи складав ($36,4 \pm 1,8$) роки (табл. 4.3). На початку лікування у ($52,3 \pm 7,5$) % хворих температура тіла не перевищувала 38°C та у ($47,7 \pm 7,5$) % – була вище 38°C .

Задишка при звичайному повсякденному фізичному навантаженні турбувала ($77,3 \pm 6,3$) % хворих. У всіх пацієнтів був кашель, який в ($84,1 \pm 5,5$) % випадку супроводжувався виділенням незначної кількості (до 50 мл на добу) слизисто-гнійної або гнійної мокротини. Крепітуючі хрипи в легенях вислуховували у ($79,5 \pm 6,1$) % хворих над зоною проекції запальної інфільтрації в легенях. Кількість лейкоцитів в крові становила ($12,6 \pm 0,7$) $\times 10^9/\text{л}$, а паличкоядерних лейкоцитів – ($8,4 \pm 1,6$) %. ШОЕ в підгрупі дорівнювало ($35,9 \pm 3,6$) мм/год.

Середній вік хворих 2-ої підгрупи складав ($35,1 \pm 2,2$) року (табл. 4.3). На початку лікування у ($46,7 \pm 9,1$) % пацієнтів температура тіла не перевищувала 38°C та у ($53,3 \pm 9,1$) % – була вище 38°C .

Задишка при звичайному фізичному навантаженні турбувала ($80,0 \pm 7,3$) % хворих. У всіх пацієнтів був кашель, який в ($86,7 \pm 6,2$) % випадку

супроводжувався виділенням незначної кількості (до 50 мл на добу) слизисто-гнійної або гнійної мокроти. Крепітуючі хрипи в легенях вислуховували у $(90,0 \pm 5,5)$ % хворих над зоною проекції запальної інфільтрації в легенях. Кількість лейкоцитів в крові становила $(10,8 \pm 1,5) \times 10^9/\text{л}$, а паличкоядерних лейкоцитів – $(8,1 \pm 1,4)$ %. ШОЕ в підгрупі дорівнювало $(39,2 \pm 4,6)$ мм/год.

При рентгенологічному дослідженні у всіх хворих НП виявляли інфільтративні зміни, як правило, в межах 1–2 часток однієї легені.

Таким чином, наведені дані свідчать про повну співставність обох підгруп за усіма показниками дослідження: вік хворих, клініко-рентгенологічні дані, результати лабораторних аналізів, терміни виникнення НП.

У 52 хворих на вірусно-бактеріальну НП середньотяжкого перебігу на 3 етапі евакуації застосовували швидкі тести для виявлення вірусів грипу А і В, аденовірусів та респіраторно-синцитіального вірусу. При цьому виявили маркери вірусної інфекції, а саме антигени вірусів грипу А у 5 (9,6 %) зразках, респіраторних аденовірусів у 6 (11,5 %) зразках та РС-вірусу у 2 (3,8 %) зразках (див. рис. 3.7). Всього позитивними на наявність антигенів респіраторних вірусів виявились 13 зразків носоглоткових змивів (24,9 %). Антигени вірусу грипу В не знайдені. Оскільки з моменту початку захворювання до ідентифікації вірусів пройшло більше 7 діб, етіотропна противірусна терапія хворим не призначалась.

Оцінку ефективності призначеної антибіотикотерапії здійснювали через 48-72 год. від її початку. В першій підгрупі позитивну клінічну динаміку (зменшення до субфебрильних цифр або нормалізація температури тіла, зменшення задишки, слабкості та пітливості, відсутність головного болю та інше) відмітили в $(72,7 \pm 6,7)$ % випадків, а в другій підгрупі – в $(93,3 \pm 4,5)$ % випадків ($p < 0,05$).

Клінічна характеристика хворих на вірусно-бактеріальну НП середньотяжкого перебігу до початку лікування

Показник	Підгрупа хворих	
	1-ша (n = 44)	2-га (n = 30)
Вік, роки	36,4 ± 1,8	35,1 ± 2,2
Стать, чоловіки (%)	100	100
Термін виникнення НП від початку ГРВІ, дні	10,1 ± 0,5	9,0 ± 1,2
Температура тіла:		
> 37 °C ≤ 38 °C, % хворих	52,3 ± 7,5	46,7 ± 9,1
> 38 °C, % хворих	47,7 ± 7,5	53,3 ± 9,1
Задишка, % хворих	77,3 ± 6,3	80,0 ± 7,3
Кашель, % хворих	100	100
Виділення мокроти, % хворих	84,1 ± 5,5	86,7 ± 6,2
Крепітуючі хрипи в легенях, % хворих	79,5 ± 6,1	90,0 ± 5,5
Кількість лейкоцитів в крові, 10 ⁹ /л	12,6 ± 0,7	10,8 ± 1,5
Кількість паличкоядерних лейкоцитів, %	8,4 ± 1,6	8,1 ± 1,4
ШОЕ, мм/год	35,9 ± 3,6	39,2 ± 4,6

В зв'язку з неефективністю антибіотикотерапії та виникненням ускладнень НП (ексудативний плеврит, інфекційний міокардит, нефрит) 12 (27,3 %) хворих першої підгрупи та 2 (6,7 %) хворих другої підгрупи були евакуйовані в військово-медичні клінічні центри в м. Харків (11 осіб) та м. Київ (3 особи).

Отже, на 3 етапі евакуації у 32 хворих першої підгрупи та 28 хворих другої підгрупи ефективну емпіричну антибактеріальну терапію було продовжено до її завершення. Частота клінічних проявів НП наприкінці лікування наведена в табл. 4.4.

Таблиця 4.4

Частота клінічних проявів НП в кінці лікування

Показник	Підгрупа хворих	
	1-ша (n = 32)	2-га (n = 28)
Температура тіла:		
$\leq 37^{\circ}\text{C}$, % хворих	$93,8 \pm 4,3$	$96,4 \pm 3,5$
$> 37^{\circ}\text{C} \leq 38^{\circ}\text{C}$, % хворих	$6,2 \pm 4,3$	$3,6 \pm 3,5$
Задишка, % хворих	$9,4 \pm 5,1$	$3,6 \pm 3,5$
Кашель, % хворих	$40,6 \pm 8,7$	$21,4 \pm 7,8$
Виділення мокроти, % хворих	$25,0 \pm 7,2$	$17,9 \pm 7,3$
Крепітуючі хрипи в легенях, % хворих	$12,5 \pm 5,8$	$90,0 \pm 5,5$
Кількість лейкоцитів в крові, $10^9/\text{л}$	$7,3 \pm 0,9$	$8,2 \pm 0,7$
Кількість паличкоядерних лейкоцитів, %	$3,2 \pm 0,5$	$3,5 \pm 0,4$
ШОЕ, мм/год	$12,6 \pm 3,1$	$10,8 \pm 3,7$

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

Як свідчать дані табл. 4.4, температура тіла нормалізувалась наприкінці терапії у більшості пацієнтів обох підгруп. Лише у $(6,2 \pm 4,3)$ % хворих першої підгрупи та $(3,6 \pm 3,5)$ % хворих другої підгрупи вона була субфебрильною.

Динаміка задишки була достатньо інтенсивною – вона залишалась тільки в 9,4 % випадків у 1-й підгрупі та 3,6 % випадків в 2-й підгрупі. Динаміка кашлю, виділення мокроти та наявності крепітуючих хрипів в легенях була менш інтенсивною, однак після лікування і ці симптоми зникли в переважній більшості пацієнтів.

Позитивні клінічні зміни супроводжувались покращанням показників клінічного аналізу крові. Після лікування зменшилась кількість лейкоцитів у хворих обох підгруп: у 1-й – до $(7,3 \pm 0,9) \times 10^9/\text{л}$ та в 2-й – до $(8,2 \pm 0,7) \times$

10⁹/л ($p > 0,05$) (табл. 4.4). Такою ж значною була динаміка ШОЕ. Після лікування цей показник знизився у хворих обох груп: у 1-й – до ($12,6 \pm 3,1$) та в 2-й – до ($10,8 \pm 3,7$) мм/год.

При рентгенологічному обстеженні на 14-й день від початку лікування повне зникнення інфільтративних змін в легенях виявили в 1-й підгрупі у ($75,0 \pm 7,2$) % хворих – а в 2-й – у ($86,4 \pm 6,5$) % ($p > 0,05$).

При оцінці безпеки та переносимості антимікробної терапії не виявили достовірних відмінностей за частотою виникнення небажаних явищ під час лікування між підгрупами порівняння, які зареєстрували у ($25,0 \pm 7,2$) % хворих 1-ї групи та у ($21,4 \pm 7,8$) % – 2-ї підгрупи ($p > 0,05$). Усі наявні небажані явища були незначно вираженими та не вимагали відміни або корекції призначеної терапії. Найчастіше у хворих обох груп виявляли транзиторне підвищення рівня АЛТ, головний біль, діарею, нудоту.

Аналіз динаміки результатів клініко-лабораторних та рентгенологічних досліджень свідчить, що проведена емпірична ступенева антибактеріальна терапія сприяла досягненню позитивних результатів в більшості випадках: в 1-й підгрупі одужання діагностовано у ($29,5 \pm 6,9$) % хворих, покращання – у ($43,2 \pm 7,5$) % та без перемін або погіршення – у ($27,3 \pm 6,7$) % хворих; в 2-й підгрупі – одужання і покращення відмічене відповідно у ($46,7 \pm 9,1$) % хворих та без перемін або погіршення – у ($6,7 \pm 4,5$) % хворих. Всі пацієнти, стан яких не змінився або погіршився в результаті неефективності антибіотикотерапії або розвитку суттєвих ускладнень були евакуйовані на наступний (четвертий) етап спеціалізованої медичної допомоги.

Таким чином, на третьому етапі евакуації у хворих першої підгрупи позитивні результати лікування (одужання та покращення стану) досягнуто в ($72,7 \pm 6,7$) % випадків, а у хворих другої підгрупи – в ($93,3 \pm 4,5$) % випадків ($p < 0,05$). В другій підгрупі також достовірно рідше зустрічались пацієнти, у яких стан був без перемін або погіршувався.

Відрізнялась у підгрупах дослідження і середня тривалість використання антибактеріальних препаратів (відповідно $(12,6 \pm 0,5)$ та $(9,7 \pm 0,7)$ дня, $p < 0,05$).

Після завершення лікування в стаціонарі всі хворі, у яких було досягнуто покращення стану та залишалися деякі клініко-лабораторні і рентгенологічні прояви НП, проходили реабілітаційне лікування в обласному госпіталі ветеранів війни, м. Святогірськ. Пацієнтів з одруженням направляли для подальшого проходження служби в зоні АТО/ООС.

Наведені результати лікування на етапі кваліфікованої медичної допомоги хворим на вірусно-бактеріальну НП середньотяжкого перебігу переконливо свідчать про переваги монотерапії респіраторним фторхінолоном (левофлоксацин) перед комбінованою терапією цефалоспорином III покоління (цефтриаксон) та макролідом (азитроміцином), що, скоріш за все, пов'язано з ростом в нашій країні в останні роки резистентності основних збудників НП до цефалоспоринів та макролідів [150,165,177].

Етап спеціалізованої медичної допомоги у 11 хворих на вірусно-бактеріальну НП здійснювався в військово-медичному клінічному центрі Північного регіону (м. Харків) та у 3 хворих – у Національному військово-медичному клінічному центрі «ГВКГ» (м. Київ). Всім пацієнтам після дообстеження (комп'ютерна томографія легень, ультразвукове дослідження грудної порожнини, бактеріологічне дослідження мокротиння та ін.) була розпочата комбінована парентеральна антибактеріальна терапія, яка включала в себе Цефепім, «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна, у дозі 2 г 2 рази на добу в/в та Лефлоцин, «Юрія-Фарм», Україна, у дозі 500 мг 1 раз на добу в/в. Після стабілізації процесу (нормалізація температури тіла, зменшення задишки, кашлю та ін.), як правило, через 3-4 доби, продовжували лікування пероральною формою левофлоксацина (Лекхім, Україна) в дозі 500 мг 1 раз на добу незалежно від прийому їжі. Крім того, у

пацієнтів із ускладненим перебігом НП проводилось відповідне лікування цієї патології [102, 196].

Середня тривалість антибіотикотерапії в військово-медичному клінічному центрі Північного регіону (м. Харків) складала $(10,5 \pm 2,5)$ днів, а у Національному військово-медичному клінічному центрі «ГВКГ» (м. Київ) – $(9,7 \pm 2,4)$ днів ($p > 0,05$).

Проведене лікування в обох клінічних центрах дозволило досягти позитивних результатів в 100 % випадків. Після завершення терапії на етапі спеціалізованої медичної допомоги, хворі з залишковими клініко-лабораторними і рентгенологічними проявами були направлені в відповідні медичні заклади для проходження реабілітаційного лікування.

Таким чином, у результаті проведених комплексних організаційних заходів налагоджена система надання медичної допомоги військовослужбовцям, хворим на вірусно-бактеріальну пневмонію III клінічної групи в зоні проведення АТО/ООС, знизилися часові показники етапної евакуації, поліпшилася якість терапії цього контингенту пацієнтів та почали вирішуватися питання медичної та медико-соціальної реабілітації. Все це дало можливість досягти одужання або покращення стану у всіх хворих на вірусно-бактеріальну пневмонію III клінічної групи, що були включені в дослідження.

4.4. Узагальнення результатів

Особливістю перебігу НП було те, що захворювання виникало на тлі симптомів ГРВІ, які були притаманні клінічній картині відповідних вірусних інфекцій. Так, для РС-вірусної інфекції у дорослих характерно у більшості випадків ураження нижніх дихальних шляхів при незначній загальній інтоксикації. Основним симптомом у хворих був сухий кашель, який у 83,7 % поєднувався з субфебрильною температурою тіла, а у 16,2 % - з нежиттю. Для аденовірусної інфекції характерна більш виражена інтоксикація з ринофарингітом і поступовим розповсюдженням запалення

на слизову оболонку гортані, трахеї та бронхів. Ринофарингіт у обстежених хворих зустрічався в 98,0 % випадків, ларинготрахеїт – в 84,0 %.

Ще однією особливістю НП було виникнення ускладнень з боку серцево-судинної системи у вигляді інфекційного міокардиту (ІМ), який був діагностований у 16,3 % пацієнтів.

Результати проведеного дослідження свідчать, що у хворих на вірусно-бактеріальну НП III клінічної групи, яка виникла у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС в період перебування їх в навчальному центрі, емпірична ступенева терапія з застосуванням цефтриаксону або амоксициліну/клавуланату в комбінації з азитроміцином дає можливість досягти виліковування чи покращення в 100 % випадках ($p > 0,05$).

Додаткове включення до емпіричної ступеневої антибіотикотерапії вітаглутаму дозволяє достовірно зменшити частоту інфекційних ускладнень, термін їх виникнення, тривалість антибіотикотерапії, а також термін досягнення позитивних результатів лікування.

Особливостями ведення хворих на НП при проходженні служби в зоні АТО/ООС під час бойових дій є своєчасне, послідовне та спадкоємне проведення необхідних діагностичних і лікувальних заходів на полі бою (в осередках масових санітарних втрат) та на етапах медичної евакуації.

Результати лікування на етапі кваліфікованої медичної допомоги хворим на вірусно-бактеріальну НП середньотяжкого перебігу переконливо свідчать про переваги монотерапії респіраторними фторхінолонами перед комбінованою терапією цефалоспорином III покоління (цефтриаксон) та макролідом (азитроміцином), що, скоріш за все, пов'язано з ростом в нашій країні в останні роки резистентності основних збудників НП до цефалоспоринів та макролідів [153, 159, 221].

Проведене лікування в обох військово-медичних клінічних центрах (м. Харків та м. Київ) дозволило досягти позитивних результатів в 100 % випадків.

Таким чином, в результаті розроблених комплексних організаційних заходів оптимізована система надання медичної допомоги військовослужбовцям, хворим на вірусно-бактеріальну пневмонію III клінічної групи в зоні проведення АТО/ООС, що призвело до зниження часових показників етапної евакуації, поліпшення якості терапії цього контингенту пацієнтів та вирішення питання медичної та медико-соціальної реабілітації. Такий підхід надав можливість досягти одужання або покращення стану у всіх хворих на вірусно-бактеріальну пневмонію III клінічної групи, що були включені в дослідження.

Матеріали розділу висвітлені у публікаціях:

1. Слесаренко Ю. О. Особливості перебігу вірусного міокардиту у хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану із спалахом гострих респіраторних захворювань у мобілізованих військовослужбовців Збройних сил України. Кардиология: от науки к практике. 2016. №3. С. 21–32.

2. Ю. О. Слесаренко. Особливості діагностики та лікування негоспітальної пневмонії на етапах медичної евакуації у військовослужбовців Збройних Сил України, які проходять військову службу в зоні проведення антитерористичної операції. Український медичний часопис. 2018. № 1(2). С. 42–44.

3. Оптимізація лікування вірусно-бактеріальної пневмонії у військовослужбовців, які мобілізовані для проходження служби в зоні проведення антитерористичної операції / Я.О. Дзюблик, Г.Б. Капітан, Р.Є. Сухін, Ю.О. Слесаренко, О.О. Мухін, С.С. Сімонов. Укр. пульмонол. журнал. 2018. №1. С. 14–18.

4. Антимікробна терапія хворих на вірусно-бактеріальну негоспітальну пневмонію, що виникла у мобілізованих при проходженні служби в зоні АТО/ООС під час бойових дій / Я.О. Дзюблик, Ю.О. Слесаренко, Г.Б. Капітан, В.А. Ячник, Р.Є. Сухін, С.С. Сімонов. Укр. пульмонол. журнал. 2019. №1. С. 44–48.

РОЗДІЛ 5
ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ АНТИМІКРОБНОЇ
ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ВІРУСНО-БАКТЕРІАЛЬНУ
НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ, ЩО ВИНИКЛА У
МОБІЛІЗОВАНИХ ПРИ ПРОХОДЖЕННІ СЛУЖБИ В ЗОНІ
АТО/ООС

Фармакоекономіка – наука, що вивчає економічні аспекти ефективності використання ресурсів охорони здоров'я, направлених на фармакотерапію, інші медичні та фармацевтичні послуги. В теперішній час фармакоекономіка знаходиться на етапі бурного розвитку, що зумовлено постійним зростанням витрат на охорону здоров'я, його недостатнім фінансуванням, а також самостійним плануванням фінансової діяльності лікувальних закладів. Підвищує значущість економічних аспектів фармакотерапії невпинне щорічне збільшення фармацевтичних витрат — затрати стаціонарів на лікарські засоби в середньому складають 15–20 % від їх бюджету, з них на долю антибактеріальних та протівірусних препаратів припадає 50–60 % [161, 164, 178].

5.1. Фармакоекономічний аналіз антимікробної терапії у хворих на вірусно-бактеріальну НП III клінічної групи, яка виникла у військоослужбовців, мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС в період перебування їх в навчальному центрі.

Фармакоекономічний аналіз антимікробної терапії проведено у 98 хворих на НП, які були розподілені на 2 підгрупи методом сліпої рандомізації. В дослідження включили пацієнтів, що завершили антибіотикотерапію згідно протоколу, в тому числі і тих, лікування яких антибіотиками було призупинено у зв'язку з клінічною неефективністю. Складовими фармакоекономічного аналізу в підгрупах дослідження були:

- 1) порівняльний аналіз клінічної ефективності,

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

При проведенні фармакоекономічного дослідження у хворих на НП використовували метод «мінімізації вартості».

Вибір цього методу аналізу був зумовлений:

- відсутністю статистично достовірних відмінностей в клінічній ефективності порівняльних режимів антибактеріальної терапії;
- відсутністю статистично достовірних відмінностей у безпечності та переносимості порівнювальних режимів антибактеріальної терапії.

За методом аналізу «мінімізація вартості» проводили порівняння загальної вартості лікування в підгрупах дослідження. Загальна вартість лікування хворих кожної підгрупи була поділена на відповідні рівні:

I рівень — вартість всієї антибактеріальної терапії;

II рівень — вартість іншої медикаментозної терапії (без вартості всієї антибіотикотерапії);

III рівень — загальна вартість лікування.

До I рівню включали середню вартість антимікробних препаратів, вартість засобів їх введення, вартість трудових витрат середнього медичного персоналу на введення препарату, а також вартість додаткової антимікробної терапії у випадку неефективного лікування засобами дослідження.

До II рівню включали вартість іншої медикаментозної терапії (з урахуванням вартості засобів введення і трудових витрат), які застосовували за весь період лікування пацієнта.

До III рівню включали суму витрат на всю медикаментозну терапію, лабораторні і діагностичні дослідження, а також на консультації фахівців.

При визначенні загальної вартості лікування хворих враховували вартість препаратів дослідження та вартість додаткової антибактеріальної

терапії у випадку неефективного лікування антибіотиком першого ряду (в тому числі і вартості засобів введення препаратів і трудових затрат середнього медичного персоналу на введення препаратів першого ряду), вартість іншої медикаментозної терапії (з урахуванням вартості засобів введення і трудових витрат), які застосовували за весь період лікування пацієнта, витрати на всю медикаментозну терапію, лабораторні і діагностичні дослідження, а також на консультації фахівців.

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

Витрати на іншу медикаментозну терапію та лабораторні і діагностичні дослідження були достовірно вище в другій підгрупі, що обумовлено більшою частотою ускладнень у цих пацієнтів. Оскільки в даній підгрупі термін перебування в стаціонарі був суттєво більший ($p < 0,05$) ніж у першій, то і витрати, пов'язані з госпіталізацією, виявились значно вищими.

В наслідок виявлених особливостей витрат у досліджених хворих, загальна вартість лікування в другій підгрупі була достовірно вищою, ніж в першій, і це не дивлячись на те, що загальна вартість антимікробної терапії в першій підгрупі була більшою на 18,1 % по відношенню до другої.

Дані, наведені в табл. 5.1, свідчать про те, що витрати на антибіотики першого ряду були достовірно вище в другій підгрупі ніж в першій. Це пов'язано, в першу чергу, з більшим терміном застосування даних лікарських препаратів. В той же час вартість засобів та трудових затрат на введення антибіотиків першого ряду в підгрупах практично не відрізнялись. Додаткові витрати на протівірусну терапію в першій підгрупі призвели до того, що вартість всієї антимікробної терапії мала тенденцію до збільшення у цього контингенту хворих.

Таблиця 5.1

Показники вартості лікування одного хворого на вірусно-бактеріальну НП в підгрупах порівняння в період перебування в навчальному центрі, ($M \pm m$), грн.

Види витрат	Підгрупа хворих	
	1-а (n = 50)	2-а (n = 48)
Вартість антибіотиків першого ряду	520,7 ± 23,5	774,8 ± 29,0*
Вартість засобів для введення антибіотиків першого ряду	21,3 ± 3,4	25,2 ± 4,3
Вартість трудових затрат на введення антибіотиків першого ряду	25,6 ± 4,5	28,1 ± 4,9
Вартість всієї антибіотикотерапії	567,6 ± 27,7	828,1 ± 31,9*
Вартість протівірусної терапії	410,0 ± 0,6	–
Вартість всієї антимікробної терапії	977,6 ± 29,5	828,1 ± 31,9
Вартість іншої медикаментозної терапії	148,3 ± 4,5	170,4 ± 5,2*
Вартість лабораторних і діагностичних досліджень	73,2 ± 7,7	95,3 ± 7,8*
Вартість консультацій спеціалістів	122,7 ± 5,5	127,1 ± 5,5
Вартість госпіталізації	1941,7 ± 113,1	2714,0 ± 114,2*
Загальна вартість лікування	3263,2 ± 134,4	3934,9 ± 135,8*

Примітка: * – достовірна різниця між першою та другою підгрупами ($p < 0,05$).

Таким чином, проведений фармакоекономічний аналіз свідчить про доцільність застосування протівірусного засобу вітаглутаму у хворих на вірусно-бактеріальну НП III клінічної групи, яка виникла у мобілізованих

для проходження служби в зоні АТО/ООС в період перебування їх в навчальному центрі.

5.2. Фармакоекономічний аналіз антибактеріальної терапії хворих на вірусно-бактеріальну негоспітальну пневмонію, що виникла у мобілізованих при проходженні служби в зоні АТО/ООС під час бойових дій

Фармакоекономічний аналіз проведений лише на етапі надання кваліфікованої медичної допомоги, оскільки тільки на ньому хворі були розподілені методом рандомізації на 2 підгрупи (1-ша – 44 особи; 2-га – 30 осіб) та отримували різні схеми антибактеріальної терапії. В зв'язку з тим, що ефективність лікування в підгрупах суттєво відрізнялась (див. розділ 4), для фармакоекономічного аналізу використали метод «вартість/ефективність».

Дані, наведені в табл. 5.2, свідчать, що витрати на антибіотики першого ряду були достовірно більшими в другій підгрупі, тоді як вартість засобів та трудових затрат, пов'язаних з введенням цих препаратів, суттєво не відрізнялись. В зв'язку з тим, що у пацієнтів першої підгрупи ефективність антибактеріальної терапії препаратами першого ряду була значно меншою, а частота інфекційних ускладнень більшою, витрати на додаткове застосування антибіотиків другого ряду виявились достовірно вищими у даного контингенту хворих. Крім того, з тих же причин, в першій підгрупі суттєво переважали витрати на іншу медикаментозну терапію, консультації спеціалістів та лабораторні і діагностичні дослідження. Особливо значними в цій підгрупі були витрати, пов'язані з вартістю госпіталізації. Все це призвело до достовірного збільшення загальної вартості лікування хворих першої підгрупи на 32,1 %, а співвідношення «вартість/ефективність» – на 69,6 %, по відношенню до пацієнтів другої підгрупи.

Таким чином, проведений фармакоекономічний аналіз свідчить про доцільність застосування у хворих на вірусно-бактеріальну негоспітальну пневмонію III клінічної групи, що виникла у мобілізованих при

проходженні служби в зоні АТО/ООС під час бойових дій, ступінчастої емпіричної монотерапії респіраторним фторхінолоном – левофлоксацином.

Таблиця 5.2

Показники вартості лікування одного хворого на вірусно-бактеріальну НП в підгрупах порівняння під час бойових дій, (М ± m), грн.

Види витрат	Підгрупа хворих	
	1-а (n = 44)	2-а (n = 30)
Вартість антибіотиків вибору	467,6 ± 17,2	551,5 ± 24,2*
Вартість засобів для введення антибіотиків першого ряду	17,9 ± 4,6	23,9 ± 4,0
Вартість трудових затрат на введення антибіотиків першого ряду	27,3 ± 5,8	32,7 ± 5,4
Вартість антибіотикотерапії препаратами першого ряду	512,8 ± 24,5	608,1 ± 28,3*
Вартість додаткової антибіотикотерапії	305,2 ± 7,9	72,6 ± 6,8*
Вартість всієї антибактеріальної терапії	818,0 ± 30,4	680,7 ± 29,6*
Вартість іншої медикаментозної терапії	173,8 ± 4,3	84,5 ± 4,1*
Вартість лабораторних і діагностичних досліджень	89,3 ± 5,2	47,0 ± 3,6*
Вартість консультацій спеціалістів	137,5 ± 5,2	94,2 ± 5,0*
Вартість госпіталізації	1653,4 ± 102,5	1 267,2 ± 96,3*
Загальна вартість лікування	2872,0 ± 112,5	2173,6 ± 109,3*
Співвідношення «вартість/ефективність»	3950,5	2329,7*

Примітка: * – достовірна різниця між першою та другою підгрупами (p < 0,05).

Отже, фармакоекономічний аналіз антимікробної терапії у хворих на вірусно-бактеріальну негоспітальну пневмонію III клінічної групи, що виникла у мобілізованих при проходженні служби в зоні АТО/ООС, проведений з метою встановлення найбільш ефективних схем лікування цих пацієнтів. В період перебування їх в навчальному центрі, як правило, виникають спалахи захворювання ГРВІ, на тлі яких розвивається одночасно значна кількість випадків НП. Вияснення етіології цих спалахів дає можливість розпочати використання з перших днів захворювання противірусного препарату вітаглутаму, який разом з антибактеріальною терапією дозволяє скоротити терміни перебування в стаціонарі, зменшити частоту інфекційних ускладнень та достовірно знизити загальну вартість лікування хворих на вірусно-бактеріальну НП III клінічної групи на 20,6 %.

Під час проведення бойових дій в зоні АТО/ООС хворим на НП, що розвинулася на тлі ГРВІ, здійснюється етапна медична допомога, яка до моменту призначення етіотропної терапії займає більше 7-14 діб. В зв'язку з цим призначення даному контингенту пацієнтів противірусних засобів не доцільно і вони отримують тільки антибактеріальну терапію. Проведений фармакоекономічний аналіз засвідчив доцільність застосування у хворих на вірусно-бактеріальну негоспітальну пневмонію III клінічної групи, що виникла у мобілізованих при проходженні служби в зоні АТО/ООС під час бойових дій, ступінчастої емпіричної монотерапії респіраторним фторхінолоном – левофлоксацином.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

В структурі недуг внутрішніх органів у військовослужбовців ЗС багатьох країн світу провідні позиції займають НП разом із грипом, ГРВІ та гострими бронхітами [184, 185, 193]. Ця недуга характеризується високими показниками захворюваності і смертності, які досягають свого максимуму в періоди сезонних спалахів ГРВІ. Тягар для суспільства від НП також зумовлений значними економічними збитками, спричиненими витратами на діагностику захворювання та лікування хворих, значна частина яких підлягає госпіталізації, а також втратами, пов'язаними із тимчасовою непрацездатністю. Особливо високою розповсюдженість НП є в закритих колективах, в тому числі і серед військовослужбовців ЗСУ, що приймають участь в зоні проведення АТО/ООС [146, 183].

Захворюваність на НП на тлі ГРВІ у військових колективах характеризується спалаховим характером та зумовлює підвищення коефіцієнту неефективного використання особового складу, що призводить до дезорганізуючого впливу на процес бойової підготовки. Окрім того, звертає увагу й той факт, що епідемічні спалахи інфекцій дихальних шляхів, зокрема НП, являють реальну загрозу боєздатності військ, оскільки заходи які проводяться, не завжди призводять до суттєвого зниження захворюваності [147].

Перебуваючи у незадовільному стані на початку конфлікту на Сході країни, медична служба практично без додаткових заходів і часу на підготовку приступила до реального медичного забезпечення військовослужбовців ЗС України та інших військових формувань, задіяних в АТО. Терміново проведено заходи щодо формування дієвої системи медичного забезпечення, основу якої склав Головний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ» (ГВМКЦ «ГВКГ»), визначено Військово-медичні клінічні центри (ВМКЦ) регіонів і військові госпіталі (ВГ), мобільні лікарськосестринські бригади (МЛСБ), медичні підрозділи військових

частин і з'єднань. У подальшому розгорнуто декілька військових мобільних госпіталів (ВМГ).

Незважаючи на позитивні зрушення в організації медичного забезпечення, наявна недосконалість надання медичної допомоги в районах бойових дій на Сході України як учасникам АТО/ООС, так і мирному населенню. Водночас потребують більш системного вирішення на загальнодержавному рівні питання вдосконалення надання медичної допомоги та реабілітації громадян України, які постраждали внаслідок бойових дій.

За результатами аналізу обліку роботи медичної служби ЗС України встановлено, що близько 70% усіх звернень по медичну допомогу припадало на різноманітні соматичні захворювання і тільки 29,9% – становили травми, з яких лише 16,2% унаслідок вогнепальних поранень. Провідні позиції в структурі соматичних захворювань займала патологія органів дихання: ГРВІ, грип, гострий бронхіт, НП та ін. Особливу проблему серед цих недуг складає НП, що виникала на тлі вірусної інфекції. В той же час багато питань стосовно діагностики, лікування та реабілітації на різних етапах евакуації залишаються вивченими не до кінця. Тому метою нашої роботи була оптимізація етіологічної діагностики вірусно-бактеріальної негоспітальної пневмонії III клінічної групи у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС та підвищення ефективності лікування цього контингенту хворих шляхом застосування противірусного засобу.

Завдання дослідження:

1. Розробити алгоритми етіологічної діагностики вірусно-бактеріальної негоспітальної пневмонії III клінічної групи у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС в період перебування їх у навчальному центрі та під час бойових дій.
2. Дослідити спектр та частоту етіопатогенів вірусно-бактеріальної негоспітальної пневмонії III клінічної групи у мобілізованих для

проходження служби в зоні АТО/ООС.

3. Встановити особливості клінічного перебігу вірусно-бактеріальної негоспітальної пневмонії III клінічної групи у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС.

4. Оптимізувати ефективність лікування хворих на негоспітальну пневмонію вірусно-бактеріальної етіології III клінічної групи серед мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС.

5. Вивчити фармакоекономічні аспекти антимікробної терапії у хворих на негоспітальну пневмонію вірусно-бактеріальної етіології III клінічної групи у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС.

Для вирішення задач дослідження обстежили та пролікували 172 хворих на НП, які перебували на лікуванні в соматичних відділеннях (пульмонологічному та терапевтичному) Чернігівського військового госпіталю Міністерства оборони України, Деснянського військового госпіталю Міністерства оборони України, військових мобільних госпіталів №№ 59, 61, 65, 66, Харківського військово-медичного клінічного центру Північного регіону, Національного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» Міністерства оборони України (НВМКЦ). Діагноз негоспітальної пневмонії встановлювали відповідно до рекомендацій, наведених в Наказі МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. [3].

Пацієнти — чоловіки віком від 18 до 48 років, середній вік яких становив $(19,5 \pm 1,3)$ року. Військовослужбовців строкової служби було $(94,2 \pm 1,9)$ %, військовослужбовців за контрактом — $(3,4 \pm 1,1)$ %, осіб офіцерського складу — $(2,4 \pm 0,8)$ %.

Вперше для етіологічної діагностики вірусно-бактеріальної НП III клінічної групи у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО були використані новітні технології, що базуються на застосуванні мультиплексної ПЦР в реальному часі, експрес-тестування швидкими ІХ-тестами та класичного бактеріологічного дослідження (бактеріоскопія і посів матеріалу на поживні середовища). В зв'язку з тим, що можливості

використання цих технологій різняться у мобілізованих в період перебування їх в навчальному центрі та під час бойових дій, було розроблено два алгоритми виявлення збудників, які призводили до виникнення і розвитку НП. Так, в період знаходження мобілізованих в навчальному центрі вже на 1-2 добу від початку НП вони потрапляли в спеціалізований медичний заклад (Чернігівський або Деснянський військовий госпіталь), в якому мали можливість до початку антимікробної терапії провести мікробіологічне дослідження в повному обсязі. Використання розробленого алгоритму дозволило встановити причину НП у цього контингенту пацієнтів в 66,3 % випадках, що на 30,6 % вище, ніж при застосуванні тільки класичних бактеріологічних методів діагностики ($p < 0,05$).

В зв'язку з несвоєчасним звертанням пацієнтів за медичною допомогою в зоні проведення АТО, обмеженими матеріальними можливостями і відсутністю кваліфікованих мікробіологічних (бактеріологічних та вірусологічних) лабораторій він включав в себе тільки експрес ІХ-тести для ідентифікації 2-х найбільш важливих бактеріальних (*S. pneumoniae* та *L. pneumophila*) і 3-х вірусних (віруси грипу А та В, респіраторно-синцитіальний та аденовірус) збудників. Така експрес-діагностика провідних збудників може бути проведена на будь-якому етапі евакуації хворих в зоні АТО. Використання алгоритму етіологічної діагностики збудників НП у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО під час бойових дій дозволив встановити причину захворювання в 30,4 % випадків: тільки вірусний збудник – у 1,9 % пацієнтів, вірусний + бактеріальний збудники – у 22,8 % та лише бактеріальний збудник – у 5,7 % пацієнтів.

Особливістю перебігу НП було те, що захворювання виникало на тлі симптомів ГРВІ, які були притаманні клінічній картині відповідних вірусних інфекцій. Так, для РС-вірусної інфекції у дорослих характерно у більшості випадків ураження нижніх дихальних шляхів при незначній

загальній інтоксикації. Основним симптомом у хворих був сухий кашель, який у 83,7% поєднувався з субфебрильною температурою тіла, а у 16,2% - з нежиттю. Для аденовірусної інфекції характерна більш виражена інтоксикація з ринофарингітом і поступовим розповсюдженням запалення на слизову оболонку гортані, трахеї та бронхів. Ринофарингіт у обстежених хворих зустрічався в 98,0 % випадків, ларинготрахеїт – в 84,0 %.

Про можливість виникнення пневмонії свідчили: підйом температури тіла до 38°C і більше, посилення кашлю, збільшення об'єму і гнійності мокротиння, поява болю в грудній клітині, задишки і/або фізикальних проявів (крепітуючих, або дрібнопухирцевих хрипів), а також лейкоцитозу чи/або зсуву формули крові вліво. В усіх випадках діагноз НП був підтверджений рентгенологічно. Термін виникнення НП від початку ГРВІ був достовірно більший при РС-вірусній інфекції у порівнянні з аденовірусною етіологією захворювання і становив $7,1 \pm 0,9$ і $4,2 \pm 0,16$ відповідно ($p < 0,05$).

Ще однією особливістю НП було виникнення ускладнень з боку серцево-судинної системи у вигляді інфекційного міокардиту (ІМ), який був діагностований у 16,3 % пацієнтів.

Аналізуючи перебіг ІМ у хворих на НП пневмококової етіології встановлено, що у всіх випадках це ускладнення мало легкий перебіг і одужання наступало в середньому через $37,0 \pm 1,7$ дня.

Головним проявом ІМ було виражене пригнічення синоатріального вузла (САВ), у вигляді порушень його автоматизму, синоатріальної провідності і їх комбінацій. Синусну брадикардію < 60 на хв. виявлено у 90,6 % пацієнтів, синоатріальну блокаду - у 25,9 %; атріовентрикулярну дисоціацію - у 37,7 %, заміщувальні ритми - у 17,7 % пацієнтів, порушення реполяризації у 85,9 %. Більш виражені ЕКГ зміни відмічалися у хворих на тлі попередньої РС-вірусної інфекції. Середній термін від початку захворювання до міокардиту складав $13,6 \pm 0,63$ дня.

По-перше у $(66,8 \pm 3,1)$ % хворих на НП, із наявністю вірусного

збудника, захворювання починалось з катаральних явищ протягом 4-7 діб, короткотривалого покращання стану та наступною появою симптомів НП. У пацієнтів, в яких вірусний збудник знайдено не було частота появи катаральних явищ була достовірно меншою — $(20,9 \pm 5,0) \%$.

По-друге, у хворих на НП із наявністю вірусного збудника захворювання вірогідно ($p < 0,05$) частіше мало затяжний перебіг.

Групу хворих із вірусно-бактеріальною НП середньотяжкого перебігу склали 98 осіб, у яких захворювання починалось із ГРВІ і через 4–7 днів ускладнювалось пневмонією. Всі вони були мобілізованими для проходження служби в зоні АТО/ООС та перед цим знаходились на протязі 1,5-2 міс. в одному із навчальних центрів ЗС України.

Усіх хворих методом рандомізації розподілили на дві підгрупи в залежності від призначеної емпіричної антимікробної хіміотерапії. В 1-й основній підгрупі (50 пацієнтів) антибіотики поєднували з протівірусним препаратом, а в 2-й, контрольній, (48 пацієнтів) – використовували лише антибактеріальну терапію.

В обох підгрупах антибіотикотерапія була однаковою: більшість пацієнтів кожної групи отримували цефалоспорин III покоління (в/в або в/м), а інші – захищений амінопеніцилін (в/в). Крім того, всім хворим одночасно призначали перорально макролід. Після стабілізації процесу (через 3–4 доби) переходили на пероральний прийом відповідного захищеного амінопеніциліну або цефалоспорину III покоління.

Таким чином, 36 (72,0 %) особам 1-ї підгрупи і 39 (81,3 %) – 2-ї підгрупи призначали парентерально (в/в або в/м) цефтриаксон у дозі 2 г 1 раз на добу впродовж 3–4 діб в комбінації з пероральною формою азитроміцину у дозі 500 мг 1 раз на добу за 1,5 години до прийому їжі протягом 3 діб. Після цього антибактеріальну терапію проводили пероральною формою цефуроксиму аксетилуу дозі 500 мг 2 рази на добу під час прийому їжі [206].

Інші хворі 1-ї та 2-ї підгруп (відповідно 28,0 та 18,7 %) отримували

внутрішньовенно амоксицилін/клавуланат у дозі 1,2 г 3 рази на добу впродовж 3–4 діб в комбінації з пероральною формою азитроміцину у дозі 500 мг 1 раз на добу за 1,5 години до прийому їжі протягом 3 діб. Після цього антибактеріальну терапію продовжили пероральною формою амоксициліну/клавуланату у дозі 1000 мг 2 рази на добу незалежно від прийому їжі.

Хворим 1-ї підгрупи додатково до антибактеріальної терапії з першого дня лікування призначали емпірично (до отримання результатів вірусологічного дослідження) вітаглутам в дозі 90 мг 1 раз на добу незалежно від прийому їжі впродовж 5–7 діб (в середньому 5,3 доби).

Перша та друга підгрупи за усіма показниками дослідження (вік хворих, клініко-рентгенологічні дані, результати лабораторних аналізів, терміни виникнення НП) були повністю співставні.

Для визначення етіології НП в 1–2 день перебування хворого в стаціонарі було проведено дослідження відповідного біологічного матеріалу. Бактеріоскопію мокроти здійснили у всіх пацієнтів. Результати її визнані позитивними в 43 (86,0 %) випадків в 1-й підгрупі та в 42 (85,4 %) випадків у 2-й групі. Після цього позитивні зразки матеріалу засівали на поживні середовища, що дозволило нам виявити збудників у діагностично значущому титрі ($\geq 10^6$ КУО/мл): у 21 (48,8 %) випадку в 1-й підгрупі і 19 (45,2 %) випадку в 2-й підгрупі.

У пацієнтів обох підгруп найбільш часто висівали *S. pneumoniae* (відповідно у 42,9 і 42,1 % випадків) та *S. aureus* (відповідно у 23,8 і 26,3 % випадків). Отримані результати підтверджують дані літератури про те, що головними бактеріальними збудниками НП, яка виникла на фоні вірусної інфекції, є пневмокок і золотистий стафілокок. Інші мікроорганізми висівали значно рідше і їх питома вага не перевищувала 16 %.

Паралельно з бактеріологічними виконувались і вірусологічні дослідження. За допомогою мультиплексної ПЛР ідентифікували 54 штами вірусних збудників у 40 (80,0 %) хворих 1-ї підгрупи. При цьому у 28 (70,0

%) пацієнтів у біологічному матеріалі знаходили по 1 штаму вірусу, у 10 (25,0 %) – по 2 штами вірусів та у 2 (5,0 %) – по 3 штами вірусів. Найбільш часто серед вірусних збудників у хворих 1-ї підгрупи виявляли аденовірус (у 55,6 % випадків), менш часто – риновірус (у 13,0 % випадків) і всі інші – кожен менш 8 % випадків (рис. 4.3).

У 40 (83,3 %) хворих 2-ї підгрупи ідентифікували 58 штамів вірусних збудників. При цьому у 30 (65,2 %) пацієнтів у біологічному матеріалі знаходили по 1 штаму вірусу, у 13 (28,3 %) – по 2 штами вірусів та у 3 (6,5 %) – по 3 штами вірусів. Найбільш часто серед вірусних збудників у хворих 2-ї підгрупи виявляли аденовірус (у 58,6 % випадків), менш часто риновірус (у 12,1 % випадків) і всі інші – кожен менш 7 % випадків. Оскільки в даній підгрупі у 2 хворих був ідентифікований вірус грипу А, було проведено подальше дослідження, яке дозволило встановити сезонний субтип А (H3N2) збудника.

Важливу роль у перебігу захворювання у пацієнтів відігравали інфекційні ускладнення. Так, крім НП, у 14 (28,0 %) хворих 1-ї та 42 (75,0 %) хворих 2-ї підгруп відмічали, головним чином, тонзиліт (відповідно 21,4 і 40,5 % випадків) та синусити (відповідно 64,3 і 42,9 %), всі інші ускладнення (інфекційний міокардит, отит, фурункульоз і т.п.) – значно рідше. При цьому у пацієнтів 1-ї підгрупи в 13 (92,9 %) випадках було одне ускладнення і в 1 (7,1 %) випадку – два ускладнення. У хворих 2-ї підгрупи в 18 (42,9 %) випадків було одне ускладнення, у 21 (50,0 %) випадку – два ускладнення і в 4 (9,5 %) випадках – 3 ускладнення.

Таким чином, в першій підгрупі значно рідше ніж в другій виникали інфекційні ускладнення (відповідно $(28,0 \pm 6,3)$ і $(75,0 \pm 5,4)$ % випадку, $p < 0,05$). Крім того, термін їх встановлення в першій підгрупі виявився суттєво меншим (відповідно $(1,6 \pm 0,3)$ та $(3,7 \pm 0,5)$ дня, $p < 0,05$).

Одним із критеріїв ефективності проведених режимів хіміотерапії був термін нормалізації температури тіла від дня госпіталізації в стаціонар. Так, в основній підгрупі він склав $(1,8 \pm 0,2)$ дня, а в контрольній – $(4,8 \pm 0,3)$

дня, $p < 0,05$.

При оцінці безпеки та переносимості антимікробної терапії не виявили достовірних відмінностей за частотою виникнення небажаних явищ під час лікування між групами порівняння, які зареєстрували у $(24,0 \pm 4,6) \%$ хворих 1-ї групи та у $(20,8 \pm 5,3) \%$ – 2-ї ($p > 0,05$). Усі наявні небажані явища були незначно вираженими та не вимагали відміни або корекції призначеної терапії. Найчастіше у хворих обох груп виявляли транзиторне підвищення рівня АЛТ, головний біль, діарею, нудоту.

Аналіз динаміки результатів клініко-лабораторних та рентгенологічних досліджень свідчить, що проведена емпірична ступенева антиінфекційна терапія сприяла досягненню позитивних результатів в усіх випадках: в 1-й підгрупі одужання діагностовано у $(86,0 \pm 5,4) \%$ хворих і покращання – у $(14,0 \pm 5,4) \%$; в 2-й підгрупі – одужання у $(83,3 \pm 6,1) \%$ хворих і покращання у $(16,7 \pm 6,1) \%$, ($p > 0,05$). В той же час термін досягнення позитивних результатів в обох підгрупах достовірно відрізнявся. Так, в основній підгрупі він склав $(11,3 \pm 0,7)$ дня, а в контрольній – $(13,8 \pm 0,8)$, $p < 0,05$.

Відрізнялась у основній і контрольній підгрупах і середня тривалість використання антибактеріальних препаратів (відповідно $(9,9 \pm 0,5)$ та $(12,0 \pm 0,7)$ дня, $p < 0,05$).

Отже, результати проведеного дослідження свідчать, що у хворих з вірусно-бактеральною НП III клінічної групи додаткове включення до емпіричної ступеневої антибіотикотерапії вітаглутаму дозволяє достовірно зменшити частоту інфекційних ускладнень, термін їх виникнення, тривалість антибіотикотерапії, а також термін досягнення позитивних результатів лікування.

Особливостями ведення хворих на НП при проходженні служби в зоні АТО/ООС під час бойових дій є своєчасне, послідовне та спадкоємне проведення необхідних діагностичних і лікувальних заходів на полі бою (в осередках масових санітарних втрат) та на етапах медичної евакуації (рис.

4.7). Групу хворих із вірусно-бактеріальною НП середньотяжкого перебігу склали 74 особи. Всі вони були мобілізованими для проходження служби в зоні АТО/ООС та перед цим знаходились на протязі 1,5-2 міс. в одному із навчальних центрів ЗС України. Особливість цього контингенту полягала в тому, що він був дуже однорідним за статтю (чоловіки складали 100 %).

У всіх пацієнтів захворювання починалось із ГРВІ, в зв'язку з чим вони були оглянуті на 1 етапі евакуації санітарним інструктором або фельдшером. Призначена симптоматична терапія на протязі 2-3 днів виявилася неефективною, тому хворих було направлено на другий етап евакуації, де здійснювалася перша лікарська допомога. На цьому етапі проводився огляд лікарем загальної практики або терапевтом, виконувалися швидкі тести на віруси грипу та продовжувалася симптоматична терапія на протязі 3-4 днів. Швидкі тести на наявність вірусів грипу виконані у 32 (43,2 %) пацієнтів: в усіх випадках результати були негативними. Відсутність ефекту від лікування та погіршення стану хворих викликало підозру про ускладнення ГРВІ негоспітальною пневмонією і вони були евакуйовані до військових мобільних госпіталів №№ 59, 61, 65, 66. Після клініко-лабораторного та рентгенологічного (рентгенографія в прямій та боковій проекціях) обстеження у цих хворих була виявлена вірусно-бактеріальна НП III клінічної групи в зв'язку з чим була розпочата емпірична антибіотикотерапія. Таким чином, етіотропна терапія хворих на НП почалася тільки через 7-14 днів від початку захворювання.

В залежності від призначеної антибіотикотерапії пацієнтів розподілили на дві підгрупи. Першу підгрупу склали 44 хворих на вірусно-бактеріальну НП середньотяжкого перебігу, які отримували цефтриаксон у дозі 2 г 1 раз на добу в комбінації з пероральною формою азитроміцину у дозі 500 мг 1 раз на добу за 1,5 години до прийому їжі протягом 3 діб. Після стабілізації процесу (через 3–4 доби) переходили на пероральний прийом захищеного амінопеніциліну – амоксицилін/клавуланат у дозі 1000 мг 2 рази на добу незалежно від прийому їжі.

Другу підгрупу склали 30 хворих на вірусно-бактеріальну НП середньотяжкого перебігу, які отримували левофлоксацин у дозі 500 мг 1 раз на добу. Після стабілізації процесу (через 3-4 доби) продовжували лікування пероральною формою цього антибіотика в дозі 500 мг 1 раз на добу незалежно від прийому їжі.

Перша та друга підгрупи за усіма показниками дослідження (вік хворих, клініко-рентгенологічні дані, результати лабораторних аналізів, терміни виникнення НП) були повністю співставними.

У 52 хворих на вірусно-бактеріальну НП середньотяжкого перебігу на 3 етапі евакуації застосовували швидкі тести для виявлення вірусів грипу А і В, аденовірусів та респіраторно-синцитіального вірусу. При цьому виявили маркери вірусної інфекції, а саме антигени вірусів грипу А у 5 (9,6 %) зразках, респіраторних аденовірусів у 6 (11,5 %) зразках та РС-вірусу у 2 (3,8 %) зразках (див. рис. 3.7). Всього позитивними на наявність антигенів респіраторних вірусів виявились 13 зразків носоглоткових змивів (24,9 %). Антигени вірусу грипу В не знайдені. Оскільки з моменту початку захворювання до ідентифікації вірусів пройшло більше 7 діб, етіотропна противірусна терапія хворим не призначалась.

Оцінку ефективності призначеної антибіотикотерапії здійснювали через 48-72 год. від її початку. В першій підгрупі позитивну клінічну динаміку (зменшення до субфебрильних цифр або нормалізація температури тіла, зменшення задишки, слабкості та пітливості, відсутність головного болю та інше) відмітили в $(72,7 \pm 6,7) \%$ випадків, а в другій підгрупі – в $(93,3 \pm 4,5) \%$ випадків ($p < 0,05$). В зв'язку з неефективністю антибіотикотерапії та виникненням ускладнень НП (ексудативний плеврит, інфекційний міокардит, нефрит) 12 (27,3 %) хворих першої підгрупи та 2 (6,7 %) хворих другої підгрупи були евакуйовані в військово-медичні клінічні центри в м. Харків (11 осіб) та м. Київ (3 особи).

Отже, на 3 етапі евакуації у 32 хворих першої підгрупи та 28 хворих другої підгрупи ефективну емпіричну антибактеріальну терапію було

подовжено до її завершення.

При оцінці безпеки та переносимості антимікробної терапії не виявили достовірних відмінностей за частотою виникнення небажаних явищ під час лікування між підгрупами порівняння, які зареєстрували у $(25,0 \pm 7,2) \%$ хворих 1-ї групи та у $(21,4 \pm 7,8) \%$ – 2-ї підгрупи ($p > 0,05$). Усі наявні небажані явища були незначно вираженими та не вимагали відміни або корекції призначеної терапії. Найчастіше у хворих обох груп виявляли транзиторне підвищення рівня АЛТ, головний біль, діарею, нудоту.

Аналіз динаміки результатів клініко-лабораторних та рентгенологічних досліджень свідчить, що проведена емпірична ступенева антибактеріальна терапія сприяла досягненню позитивних результатів в більшості випадках: в 1-й підгрупі одужання діагностовано у $(29,5 \pm 6,9) \%$ хворих, покращання – у $(43,2 \pm 7,5) \%$ та без перемін або погіршення – у $(27,3 \pm 6,7) \%$ хворих; в 2-й підгрупі – одужання і покращення відмічене відповідно у $(46,7 \pm 9,1) \%$ хворих та без перемін або погіршення – у $(6,7 \pm 4,5) \%$ хворих. Всі пацієнти, стан яких не змінився або погіршився в результаті неефективності антибіотикотерапії або розвитку суттєвих ускладнень були евакуйовані на наступний (четвертий) етап спеціалізованої медичної допомоги.

Таким чином, на третьому етапі евакуації у хворих першої підгрупи позитивні результати лікування (одужання та покращення стану) досягнуто в $(72,7 \pm 6,7) \%$ випадків, а у хворих другої підгрупи – в $(93,3 \pm 4,5) \%$ випадків ($p < 0,05$). В другій підгрупі також достовірно рідше зустрічались пацієнти, у яких стан був без перемін або погіршувався [152, 182].

Відрізнялась у підгрупах дослідження і середня тривалість використання антибактеріальних препаратів (відповідно $(12,6 \pm 0,5)$ та $(9,7 \pm 0,7)$ дня, $p < 0,05$).

Після завершення лікування в стаціонарі всі хворі, у яких було досягнуто покращення стану та залишалися деякі клініко-лабораторні і рентгенологічні прояви НП, проходили реабілітаційне лікування в обласному госпіталі ветеранів війни, м. Святогірськ. Пацієнтів з

одруженням направляли для подальшого проходження служби в зону АТО/ООС.

Наведені результати лікування на етапі кваліфікованої медичної допомоги хворим на вірусно-бактеріальну НП середньотяжкого перебігу переконливо свідчать про переваги монотерапії респіраторними фторхінолонами перед комбінованою терапією цефалоспорином III покоління (цефтриаксон) та макролідом (азитроміцином), що, скоріш за все, пов'язано з ростом в нашій країні в останні роки резистентності основних збудників НП до цефалоспоринів та макролідів [114, 221, 222].

Етап спеціалізованої медичної допомоги у 11 хворих на вірусно-бактеріальну НП здійснювався в військово-медичному клінічному центрі Північного регіону (м. Харків) та у 3 хворих – у Національному військово-медичному клінічному центрі «ГВКГ» (м. Київ). Всім пацієнтам після дообстеження (комп'ютерна томографія легень, ультразвукове дослідження грудної порожнини, бактеріологічне дослідження мокротиння та ін.) була розпочата комбінована парентеральна антибактеріальна терапія, яка включала в себе Цефепім у дозі 2 г 2 рази на добу в/в та Левофлоксацин, у дозі 500 мг 1 раз на добу в/в. Крім того, у пацієнтів із ускладненим перебігом НП проводилось відповідне лікування цієї патології.

Проведене лікування в обох військово-медичних клінічних центрах (м. Харків та м. Київ) дозволило досягти позитивних результатів в 100 % випадків.

Таким чином, в результаті розроблених комплексних організаційних заходів оптимізована система надання медичної допомоги військовослужбовцям, хворим на вірусно-бактеріальну пневмонію III клінічної групи в зоні проведення АТО/ООС, що призвело до зниження часових показників етапної евакуації, поліпшення якості терапії цього контингенту пацієнтів та вирішення питання медичної та медико-соціальної реабілітації. Такий підхід надав можливість досягти одужання або покращення стану у всіх хворих на вірусно-бактеріальну пневмонію III

клінічної групи, що були включені в дослідження.

Фармакоекономічний аналіз антимікробної терапії у хворих на вірусно-бактеріальну негоспітальну пневмонію III клінічної групи, що виникла у мобілізованих при проходженні служби в зоні АТО/ООС, проведений з метою встановлення найбільш ефективних схем лікування цих пацієнтів. В період перебування їх в навчальному центрі, як правило, виникають спалахи захворювання ГРВІ, на тлі яких розвивається одночасно значна кількість випадків НП. Вияснення етіології цих спалахів дає можливість розпочати використання з перших днів захворювання противірусного препарату вітаглутому, який разом з антибактеріальною терапією дозволяє скоротити терміни перебування в стаціонарі, зменшити частоту інфекційних ускладнень та достовірно знизити загальну вартість лікування хворих на вірусно-бактеріальну НП III клінічної групи на 20,6 % [220].

Під час проведення бойових дій в зоні АТО/ООС хворим на НП, що розвинулася на тлі ГРВІ, здійснюється етапна медична допомога, яка до моменту призначення етіотропної терапії займає більше 5-7 діб. В зв'язку з цим призначення даному контингенту пацієнтів противірусних засобів не доцільно і вони отримують тільки антибактеріальну терапію. Проведений фармакоекономічний аналіз засвідчив доцільність застосування у хворих на вірусно-бактеріальну негоспітальну пневмонію III клінічної групи, що виникла у мобілізованих при проходженні служби в зоні АТО/ООС під час бойових дій, ступінчастої емпіричної монотерапії респіраторним фторхінолоном – левофлоксацином.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної задачі сучасної пульмонології – удосконалено новітні методи етіологічної діагностики вірусно-бактеріальної НП середньотяжкого перебігу у військовослужбовців, мобілізованих для проходження служби в зоні проведення АТО/ООС, та оптимізовано антимікробну терапію цього контингенту хворих шляхом застосування протівірусного засобу вітаглутаму з урахуванням фармакоекономічних аспектів.

1. Розроблені на платформі мультиплексної ПЛР в реальному часі та/або експрес-діагностики швидкими ІХ-тестами алгоритми етіологічної діагностики вірусно-бактеріальної НП III клінічної групи у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС в період перебування їх у НЦ та під час бойових дій дають можливість встановити причину цього захворювання відповідно в 66,3 % та 30,4 % випадків.

2. У мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС, хворих на негоспітальну пневмонію III клінічної групи, в період перебування в НЦ ідентифікуються вірусні збудники в $(49,0 \pm 5,0)$ % випадків, а під час бойових дій – у $(24,9 \pm 6,0)$ % випадків.

3. У хворих на НП III клінічної групи в період перебування в НЦ серед вірусних патогенів найпоширенішими є адено- та риновірус (55,6% та 13% відповідно), рідше виявляються короно- та метapневмовірус (по 7,4% відповідно), а під час бойових дій – аденовірус (58,6%) та вірус грипу А (3,4%).

4. У мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС, хворих на НП III клінічної групи, в період перебування в навчальному центрі, бактеріальні збудники ідентифікуються у $(47,0 \pm 5,1)$ % випадках, серед яких найбільш частими є *S. pneumoniae*, *S. aureus* та *H. influenzae*.

5. Особливостями перебігу вірусно-бактеріальної негоспітальної пневмонії у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС є початкове ураження верхніх дихальних шляхів (нежить, почервоніння

слизової оболонки та біль у горлі, тощо) з подальшою, в середньому через 6,5 днів, появою симптомів запалення легень.

6. Мобілізованим для проходження служби в зоні АТО/ООС, хворим на НП III клінічної групи, в період перебування в НЦ слід призначати поєднання емпіричної антибактеріальної ступінчастої терапії з противірусним препаратом вітаглутамом, що дозволяє достовірно скоротити терміни застосування антибактеріальної терапії в середньому на 2,1 доби, перебування в стаціонарі в середньому на 5,3 доби, зменшити частоту інфекційних ускладнень на 47 %, а також скоротити загальні витрати на лікування цього контингенту пацієнтів на 20,6 %.

7. У мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС, хворим на НП III клінічної групи, під час бойових дій повинна здійснюватися етапна евакуація з наданням відповідної медичної допомоги на кожному з них, що дає можливість досягти позитивних результатів лікування в 100 % випадків.

8. За результатами фармакоекономічного аналізу доведено доцільність призначення хворим на вірусно-бактеріальну НП III клінічної групи, що були мобілізовані для проходження служби в зоні АТО/ООС, в період перебування їх в НЦ комбінації антибіотиків і противірусного засобу, а під час бойових дій – ступінчастої монотерапії левофлоксацином.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для встановлення етіології вірусно-бактеріальної НП III клінічної групи у мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС в період перебування в навчальному центрі рекомендується використовувати розроблений алгоритм на основі нових технологій із використанням швидких ІХ-тестів, мультиплексної ПЛР в режимі реального часу на 26 збудників, а також бактеріоскопію з подальшим засівом на поживні середовища, а під час бойових дій – лише швидкі ІХ-тести.

2. Хворим на вірусно-бактеріальну НП III клінічної групи в період перебування в навчальному центрі слід застосовувати емпіричну антибактеріальну терапію в поєднанні з протівірусним препаратом вітаглутамом в дозі 90 мг протягом 5 діб.

3. У мобілізованих для проходження служби в зоні АТО/ООС, хворим на негоспітальну пневмонію III клінічної групи, під час бойових дій повинна здійснюватися етапна евакуація з наданням відповідної медичної допомоги на кожному з них.

4. Хворим на вірусно-бактеріальну НП III клінічної групи під час бойових дій фармакоекономічно обґрунтованим є призначення ступінчастої терапії левофлоксацином у дозі 500 мг на добу протягом 7–10 днів.

Список використаних джерел

1. Синопальников А. И. «Атипичные» возбудители и «атипичная» пневмония. *Пульмонология и аллергология*. 2016. № 3. С. 10-14
2. Авдеев С. Н. Черняев А. Л. Острая интерстициальная пневмония. *Пульмонология и аллергология*. 2006. № 1. С. 4–17.
3. Авдеев С. Н. Тяжелая внебольничная пневмония. *Русский медицинский журнал*. 2001. № 9. С. 177–182.
4. Аверьянов А. В. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии тяжелого течения. *Consilium medicum*. 2008. № 2. С. 14–18.
5. Авраменко І. В. Особливості клінічного перебігу тяжкої негоспітальної пневмонії. *Медичні перспективи*. 2015. № 2. С. 47–53.
6. К. Є. Іщейкін, М. М. Потяженко, Н. О. Люлька. Актуальні аспекти діагностики і хіміопрофілактики при ГРВІ в практиці лікаря терапевта. *Світ медицини та біології*. 2012. №3. С. 89–93.
7. Александров М. В., Ушакова С. Е., Будникова Н. В. Фармакоэкономические аспекты лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях. *Лечебное дело*. 2016. № 3. С. 29-36.
8. Алексеев А. М., Шулинский О. В., Храпов К. Н. Интенсивная терапия больных с тяжелым течением гриппа А (H1N1), осложненного пневмонией. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2009. №6. С. 35–39.
9. Жаховський В. О., Лівінський В. Г., Кудренко М. В., Слабкий Г. О. Антитерористична операція: уроки медичного забезпечення. *Україна. Здоров'я нації*. 2015. № 3 (Спецвипуск). С. 31–35.
10. Бачинская Е. Н. Возбудители внебольничных пневмоний на пороге нового тысячелетия. *Антибиотики и химиотерапия*. 2000. №11. С. 21–28.
11. Белобородова Н. В. Антибиотики гликопептиды: клиническое значение. *Русский медицинский журнал*. 1998. №3. С. 832–835.
12. Березин А. Е. Биологические прогностические факторы риска у пациентов с внебольничной пневмонией. Клиническое значение, ожидания и перспективы (обзор литературы). *Український медичний часопис*. 2010.

№3. С. 81–87.

13. Березняков И. Г. Фторхинолоны — уникальный класс антибактериальных средств. *Клиническая антибиотикотерапия*. 2001. №4. С. 14–17.

14. Білий В. Я., Жаховський В. О., Лівінський В. Г. Місце та роль Воєнно-медичної доктрини України у формуванні системи медичного забезпечення військ і цивільного населення у воєнний час. *Наука і оборона*. 2015. № 1. С. 9–14.

15. Білий В. Я., Жаховський В. О., Лівінський В. Г., Кудренко М. В., Мельник І. П. Розвиток системи лікувально-евакуаційних заходів як основи медичного забезпечення військ в особливий період. *Україна. Здоров'я нації*. 2016. № 3(39). С. 5–11.

16. Богданов М. Б. Черненко Т. В. Алгоритмы и организация антибиотикотерапии. Москва: Видар-М, 2004. 224 с.

17. Богомоллов А. Б. Особенности течения внебольничной пневмонии у военнослужащих в современных условиях в зависимости от структуры контингентов и климатогеографических аспектов [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України. Київ, 2015. – 24с.

18. Борисов И. М., Шаповалова Т. Г. Прогнозирование развития осложнений внебольничной пневмонии у военнослужащих. *Казанский медицинский журнал*. 2012. №6. С. 864–870.

19. Бородин А. М. Роль атипичных возбудителей в этиологии внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста. *Казанский медицинский журнал*. 2004. №3. С. 175–176.

20. Буданов С. Е., Васильев А. Н., Смирнова Л. Б. Первый «дыхательный» фторхинолон — левофлоксацин (Таваник) в терапии бактериальных инфекций. Принципы фармакодинамики при оптимизации режимов применения [Текст]. *Антибиотики и химиотерапия*. 2001. № 7. С. 38–46.

21. Бумагин А.А., Юдин В.Е., Тяжесть течения пневмоний у рядового и офицерского состава. *Сб. тез.: 11-й нац. конгр. по болезням органов дыхания*. Москва, 2001. С. 192.
22. Верба А. В., Жаховський В. О., Лівінський В. Г. Досвід медичного забезпечення антитерористичної операції та шляхи його вдосконалення. *Наука і оборона*. 2015. № 3/4. С. 28–33.
23. Верба А. В. Стан та проблемні питання медичного забезпечення в зоні АТО в різні періоди. / Медичне забезпечення антитерористичної операції: науково-організаційні та медико-соціальні аспекти : збірник наукових праць за заг. ред. академіків НАН України Цимбалюка В. І. та Сердюка А. М. – Київ, ДП «НВЦ «Пріоритети», 2016. С. 15-26.
24. Верхнев В. А., Ситникова Р. Г. Опыт организации лечения больных гриппом А(Н1N1) 2009, осложненным пневмонией в условиях городской больницы. *Практическая медицина*. 2012. №56. С. 33–36.
25. Веселов А. В., Козлов Р. С. Азитромицин: современные аспекты клинического применения. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2006. №8. С. 71–85.
26. Зарубаев В. В., Слита А. В., Сироткин А. К. Влияние Ингавирина® на ультраструктурные особенности морфогенеза аденовирусной инфекции *in vivo*. *Вопросы вирусологии*. 2012. №3. С. 17–23.
27. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Страчунский Л. С. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Москва: М-Вести, 2006. 76 с.
28. Голованова І. А., Гапон О. В., Філатова В. Л. Нормативно-правові аспекти організаційно-управлінських заходів щодо профілактики грипу та ГРВІ. *Світ медицини та біології*. 2012. №1. С. 50–52.
29. Гончаров К. А. Особливості діагностики і лікування негоспітальної пневмонії вірусно-бактеріальної етіології нетяжкого перебігу у військовослужбовців збройних сил України [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.27 / Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені

- Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України, Київ, 2015. 16с.
30. Лукьянов С. А., Горбунов В. В., Говорин А. В. Грипп А (H1N1), осложненный пневмонией: прогнозирование течения и исхода заболевания. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2011. № 42. С. 17–22.
31. Давидович И. М., Жолондзь Н. Н., Мамровская Т. П. Внебольничная пневмония у людей молодого возраста в организованных коллективах: современные подходы к профилактике. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2004. № 18. С. 52–55.
32. Дзюблик О. Я., Слесаренко О. П. Оптимізація антимікробної хіміотерапії у хворих на негоспітальну пневмонію вірусно-бактеріальної етіології. *Укр. пульмонолог. журнал*. 2013. №4. С. 19–24.
33. Дзюблик Я. О. Негоспітальні інфекції нижніх дихальних шляхів: технології етіологічної діагностики та оптимізація антимікробної хіміотерапії [Текст] : автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.27 / Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України. Київ, 2015. 32с.
34. Дзюблик Я. О. Застосування 13-валентної кон'югованої пневмококової вакцини для профілактики інфекцій, викликаних *S. Pneumoniae*, у дорослих у сучасній практиці охорони здоров'я. *Укр. пульмонолог. журнал*. 2014. №1. С. 49–54.
35. Дзюблик Я. О. Оптимізація антибактеріальної терапії хворих на негоспітальну пневмонію IV клінічної групи. *Медичні перспективи*. 2014. №2. С. 32–38.
36. Дзюблик Я. О. Рациональна антибіотикотерапія хворих на негоспітальну пневмонію III клінічної групи. *Укр. пульмонолог. журнал*. 2014. №2. С. 56–59.
37. Дзюблик Я. О., Капітан Г. Б., Сухін Р. Є. Оптимізація лікування вірусно-бактеріальної пневмонії у військовослужбовців, які мобілізовані для проходження служби в зоні проведення антитерористичної операції. *Укр.*

пульмонолог. журнал 2018. № 1. С. 14-18.

38. Дзюблик Я. О., Слесаренко Ю. О., Капітан Г. Б. Алгоритм етіологічної діагностики вірусно-бактеріальної негоспітальної пневмонії у мобілізованих для проходження служби в зоні проведення антитерористичної операції. *Укр. пульмонолог. журнал*. 2017. №4. С. 35-38.

39. Дзюблик Я. О., Слесаренко О. П. Оптимізація антимікробної хіміотерапії у хворих на негоспітальну пневмонію вірусно-бактеріальної етіології [Текст]. *Укр. пульмонолог. журнал* 2013. № 4. С. 19–25.

40. Доктрина медичного забезпечення Збройних Сил України, затверджена наказом Генерального штабу ЗС України від 04.09.2014 № 221. Київ, 2014. 25 с.

41. Дяченко, В. В. Поширеність і особливості перебігу хвороб органів дихання у різних категорій військовослужбовців Збройних Сил України [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.27 / Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Академії медичних наук України. Київ, 2003. 26 с.

42. Жаховський В. О., Лівінський В. Г., Кудренко М. В., Мельник І. П. Медичне забезпечення антитерористичної операції: воєнно-медична доктрина України як інструмент формування єдиного медичного простору. *Україна. Здоров'я нації*. 2015. - №1 (33). С. 7-13.

43. Жоголев С. Д., Огарков П. И., Жоголев П. Д. Эпидемиология и профилактика внебольничной пневмонии у военнослужащих. *Военно-медицинский журнал*. 2013. № 11. С. 55-60.

44. Зайцев А. А., Синопальников А. И. Повышение качества антибактериальной терапии внебольничной пневмонии: в фокусе клинические рекомендации. *Практическая пульмонология*. 2010. №1. С. 8–11.

45. Зайцев А. А., Клочков О. И., Синопальников А. И. Лечение внебольничной пневмонии у военнослужащих в условиях стационара (фармакоэкономический анализ). *Клиницист*. 2007. № 4. С. 22-28.

46. Зильбер Е. К. Неотложная пульмонология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 264 с.
47. Казанцев В. А., Удальцов Б. Б. Пневмония. Руководство для врачей. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2002. – 118 с.
48. Климанов И. А., Соодаева С. К. Механизмы формирования конденсата выдыхаемого воздуха и маркеры оксидативного стресса при патологиях респираторного тракта. *Пульмонология*. 2009. № 2. С. 113–119.
49. Герасимова А. С., Митрошина С. Ю., Купрюшина Н. В. Клинико морфологические особенности течения внебольничных пневмоний в эпидемию гриппа А / H1N1. *Пульмонология*. 2012. №4. С. 50–55.
50. Шульдяков А. А., Ляпина Е. П., Кузнецов В. И. Клинико эпидемиологическая эффективность противовирусного препарата Ингавирин®. *Пульмонология*. 2012. №4. С. 62–69.
51. Шаповалова Т. Г., Борисов И. М., Крайнюков П. Е. Клиническая характеристика внебольничной пневмонии у военнослужащих, вакцинированных пневмококковой вакциной. *Пульмонология*. 2012. №2. С. 78–81.
52. Мавзютова Г. А., Фазлыева Р. М., Мавзютов А. Р. Клинические и микробиологические особенности внебольничной пневмонии. *Человек и его здоровье*. 2010. №2. С. 97–101.
53. Дзюблик О. Я., Дзюблик І. В., Капітан Г. Б., Мухін О.О. Клінічна ефективність та безпека застосування вітаглутаму в комплексному лікуванні хворих на бронхіальну астму, загострення якої асоційоване з гострою респіраторною вірусною інфекцією. *Укр. пульмонол. журнал*. 2012. № 2. С. 51-54.
54. Козлов Р. С., Сивая О. В., Кречикова О. И. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010. №4. С. 329–341.
55. Козлов Р. С., Дехнич А. В. Современные клинические рекомендации

по антимикробной терапии. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 249 с.

56. Кочегарова Е. Ю., Колосов В. П. Прогнозирование течения внебольничной пневмонии. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2010. № 37. С. 42–46.

57. Кречиков В. А. Левофлоксацин при внебольничной пневмонии: настоящее и перспективы. *Пульмонология и аллергология*. 2006. № 1. С. 30–33.

58. Курілець Л. О. Особливості центральної гемодинаміки та функції зовнішнього дихання у хворих на негоспітальну пневмонію 3 та 4 групи із супутньою ІХС. *Запорізький медичний журнал*. 2010. № 3. С. 21–23.

59. Лещенко С. І. Применение левофлоксацина в практике пульмонолога. *Укр. пульмонол. журнал*. 2009. № 4. С. 54–57.

60. Лискова Е. В. Клиника гриппа в современный период. *Медицинский альманах*. 2011. №4. С. 110–112.

61. Махаринська О. С., Дорошенко О. В. Аналіз динаміки маркерів запалення під час нетяжкої негоспітальної пневмонії у хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013. №2. С. 181–184.

62. Жаховський В. О., Лівінський В. Г., Кудренко М. В., Мельник І. П. Медичне забезпечення антитерористичної операції: Воєнно-медична доктрина України як інструмент формування єдиного медичного простору. *Україна. Здоров'я нації*. 2015. № 1 (33). С. 7–14.

63. Жаховський В. О., Лівінський В. Г., Кудренко М. В. Медичне забезпечення антитерористичної операції : стан, проблеми та напрями удосконалення. *Україна. Здоров'я нації*. 2015. № 2 (34). С. 7–12.

64. Савицький В. Л., Майданюк В.П., Власенко О.М. Медичне забезпечення Збройних Сил України в антитерористичній операції: досвід та напрями його удосконалення. *Військова мед. України*. 2015. № 1. С. 5–11.

65. Малыхин Ф. Т., Титоренко Е. В., Батурин В. А., Форсикова Н. Г. Метаболический синдром и присоединение бактериальной инфекции как

факторы риска фатального исхода при гриппе А / H1N1, осложненном пневмонией. *Пульмонология*. 2012. № 5. С. 105–109.

66. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». Наказ № 128 від 19.03.2007 р. – Київ: Велес, 2007. 146 с.

67. Молчанова О. В., Сулейманов С. Ш., Островский А. Б. Антибиотикотерапия тяжелой внебольничной пневмонии. Антибиотики и химиотерапия. 2009. №3. С. 29–31.

68. Фещенко Ю. І., Голубовська О. А., Гончаров К. А. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (Проект клінічних настанов. Частина І.). *Український пульмонологічний журнал*. 2012. №4. С. 5–17.

69. Фещенко Ю. І., Голубовська О. А., Гончаров К. А. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов. Частина ІІ.). *Український пульмонологічний журнал*. 2013. № 1. С. 5–21.

70. Николенко Е. Е. Внебольничные пневмонии у военнослужащих: проблемы и пути их решения. *Здоровье. Мед. экология. Наука*. 2015. № 1(59). С. 66-69.

71. Новиков Ю. К. Атипичные пневмонии. *Русский медицинский журнал*. 2002. № 10. С. 915–918.

72. Новиков Ю. К. Диагностика и лечение внебольничных пневмоний. *Русский медицинский журнал*. 2001. № 3 С. 11–16.

73. Новиков Ю. К. Пневмонии: сложные и нерешенные вопросы диагностики и лечения. *Русский медицинский журнал*. 2004. № 17. С. 2–5.

74. Новицкий А.А. Синдром хронического эколого-профессионального перенапряжения и проблемы сохранения здоровья личного состава в процессе военно-профессиональной деятельности. *Труды Воен.-мед. акад. СПб.*, 1994. - Т. 235. - С. 8-17.

75. Ноников В. Е. Ошибки в диагностике и антибактериальной терапии

внебольничных пневмоний. *Медицина неотложных состояний*. 2011. № 5. С. 13–15.

76. Носач Е. С., Скрыль С. В., Кулакова Н. В., Мартынова А. В. Этиологическая структура внебольничных пневмоний у лиц молодого возраста в закрытых коллективах [Текст]. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2012. № 7. С. 35–38.

77. Овчинников Ю. В. Внебольничная пневмония у военнослужащих: тактика ведения и антимикробная терапия. *Военно-мед. журн.* 2016. №3. С. 4–14.

78. Околоков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов. Том 3. Москва: Медицинская литература, 2000. 464 с.

79. Киняйкин М. Ф., Кулаков Ю. В., Смирнов Г. А. Опыт лечения пневмоний в эпидемический сезон заболевания гриппом А/Н1N1 в Приморском крае. *Практическая медицина*. 2012. №51. С. 78–80.

80. Струтынский А. В., Юдин А. Л., Семенов Д. В. Опыт применения компьютерной томографии высокого разрешения легких в диагностике и оценке результатов лечения внебольничной пневмонии. *Пульмонология*. 2011. №4. С. 68–70.

81. Моногарова Н. Е., Закомолдин В. В., Норейко В. А. Опыт применения препарата Флоксиум в лечении больных с обострением хронического обструктивного заболевания легких. *Український пульмонологічний журнал*. 2006. №4. С. 29–31.

82. Орлова С. В. Информативность различных методов лабораторной диагностики аденовирусной инфекции. *Здравоохранение*. 2010. №12. С. 47–51.

83. Серебрякова О. М., Романова Е. Н., Говорин А. В. Особенности клинико-рентгенологических проявлений пневмонии у больных Гриппом А/Н1N1. *Клиническая медицина*. 2012. №6. С. 70–72.

84. Биличенко Т. Н., Попова Л. С., Бикбулатова А. Г. Особенности течения гриппа, вызванного новым вирусом А / Н1N1 / СA / 2009, у

больных в амбулаторной практике. *Пульмонология*. 2012. №4. С. 56–61.

85. Вороненко В.В., Близнюк М.Д., Печиборщ В.П., Шуригін О.Ю. Особливості медичного забезпечення населення та військ у зоні АТО. Реалії та перспективи створення єдиного медичного простору. *Український медичний часопис*. 2017. № 4. С. 59-62.

86. Панченко Л. О., Попова Н. Г., Короваєва І. В. Негоспітальна пневмонія у військовослужбовців: аналіз ендогенних і екзогенних факторів ризику розвитку захворювання [Текст]. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2012. № 18. С. 144-146.

87. Паньков А. С. Бактериальные осложнения гриппа и их прогнозирование. *Известия Самарского научного центра РАН*. 2012. №5. С. 490–493.

88. Парфенов С. А., Боровков Е. Ю., Шачвалиев А. Г. и др. Современные направления профилактики внебольничной пневмонии у военнослужащих, проходящих военную службу по призыву. Антибиотики и химиотерапия. 2018. Т. 63, №1-2. С. 38-42.

89. Пермяков Н.К., Баринаова М.В. Клинико-анатомические и этиологические особенности крупозной пневмонии. *Пульмонология*. 1999. №3. С. 92-96.

90. Перцева Т. О., Белослудцева К. О. Індивідуалізація антибактеріальної терапії тяжкої негоспітальної пневмонії з урахуванням системного запалення та імунного статусу. *Медичні перспективи*. 2013. №2. С. 25–31.

91. Перцева Т. О., Кіреєва Т. В., Белослудцева К. О. Клінічні та імунологічні особливості патології нижніх дихальних шляхів в епідемічний період. *Медичні перспективи*. 2010. №2. С. 4–10.

92. Перцева Т. О., Кіреєва Т. В., Белослудцева К. О. Ретроспективний аналіз летальних випадків тяжкої негоспітальної пневмонії: «маски тяжкої пневмонії». *Український пульмонологічний журнал*. 2013. №2. С. 26–30.

93. Перцева Т. О., Кіреєва Т. В., Белослудцева К. О., Крихтіна М. А. Клінічні, загальнозапальні, гемокоагуляційні особливості хворих на

середньотяжку та тяжку негоспітальну пневмонію за даними ретроспективного аналізу. *Клін. Мед.* 2017. Том 22, № 3. С. 17-24.

94. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2008 – 2014рр. / Національна академія медичних наук України. Центр медичної статистики України МОЗ України. Київ, 2015. 42 с.

95. Страчунский Л. С., Белоусов Ю. Б., Козлов С. Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: НИИАХ СГМА, 2007. 463 с.

96. Лещинский О. А., Волкова А. С, Димов Н. И., Максимов Л. А. Предикторы и особенности клиники внебольничных пневмоний с тяжелой формой течения острого инфекционного воспалительного процесса. *Казанский медицинский журнал.* 2008. С. 146–149.

97. Прийменко Н. О. Поширеність поліморфізму генів TLR-2, TLR-3, TLR-4 у хворих з ускладненим перебігом грипу та визначення його впливу на перебіг грип-асоційованої пневмонії. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії.* 2013. №3. С. 233–238.

98. Говорин А. В., Горбунов В. В., Лукьянов С. А., Романова Е. Н. Прогностическое значение некоторых клинических и лабораторных показателей у больных пневмонией во время пандемии гриппа типа А (H1N1). *Пульмонология.* 2011. №1. С. 41–45.

99. Гуцаленко О. О., Катеренчук І. П., Кострікова Ю. А. Реальна антибактеріальна терапія при негоспітальній пневмонії в незвичний епідемічний сезон осінь-зима 2009-2010 рр.: власний клінічний досвід. *Світ медицини та мікробіології.* 2011. №3. С. 59–66.

100. Рязанцев С. В. Этиопатогенетическая терапия острых фарингитов. Методические рекомендации. Санкт-Петербург, 2007. – 39 с.

101. Сиволап В. В., Курілець Л. О. Особливості діастолічної функції лівого

шлуночка у хворих на негоспітальну пневмонію. *Запорізький медичний журнал*. 2014. №2. С. 32–35.

102. Сиволап В. В., Курілець Л. О. Клевцова М. Г. Особливості імунного статусу й агрегаційних властивостей тромбоцитів у хворих на негоспітальну пневмонію із супутньою ІХС. *Патологія*. 2010. №3. С. 42–45.

103. Синопальников А. И., Зайцев А. А. Ведение больных внебольничной пневмонией: ключевые положения. *Пульмонология и аллергология*. 2008. №3. С. 9–15.

104. Синопальников А. И., Козлов Р. С. Внебольничные инфекции дыхательных путей. Москва: МАКМАХ, 2007. 352 с.

105. Синопальников А. И., Зайцев А. А. Клиническая эффективность и безопасность ступенчатой монотерапии азитромицином у пациентов с внебольничной пневмонией в условиях стационара. *Фарматека*. 2006. №16. С. 66–72.

106. Синопальников А. И. Антимикробная терапия внебольничной пневмонии у взрослых: выбор лучшего из возможного. *Пульмонология и аллергология*. 2011. №4. С. 40–46.

107. Слесаренко О. П. Оптимізація діагностики і профілактики спалахів негоспітальної пневмонії, що виникає на тлі гострих респіраторно-вірусних інфекцій серед військовослужбовців строкової служби [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.27 / Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Академії медичних наук України. Київ, 2008. 32 с.

108. Соловьева О. Г. Опыт использования противовирусного препарата Ингавирин® в лечении осложненных форм гриппа и ОРВИ. *Пульмонология*. 2012. №5. С. 62–66.

109. Романова Е. Н., Горбунов А. В., Говорин В. В., Лукьянов С. А. Состояние гуморального иммунитета при пневмониях у больных гриппом А/Н1N1. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012. №5. С. 13–16.

110. Никифоров В. А., Беляева Е. В., Ермолина Г. Б., Кичикова В. В.

Состояние факторов естественной резистентности у практически здоровых людей в условиях организованного коллектива и возможные профилактические мероприятия по борьбе с ОРЗ. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012. №5. С. 13–15.

111. Стецюк О. У., Андреева И. В., Козлов Р. С. Место внутривенной формы азитромицина в лечении внебольничной пневмонии. *Пульмонология*. 2012. №1. С. 103–111.

112. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. Москва: Боргес, 2002. 436 с.

113. Рачина С. А., Козлов Р. С., Шаль Е. П. Структура бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии в многопрофильных стационарах Смоленска. *Пульмонология*. 2011. №1. С. 5–18.

114. Білий В. Я., Верба А. В., Бадюк М. І., Жаховський В. О., Лівінський В. Г. Сучасні підходи до побудови системи лікувально-евакуаційних заходів як основи медичного забезпечення військ в особливий період. *Наука і оборона*. 2016. № 2. С. 34–41.

115. Тимчасова настанова з медичної евакуації поранених і хворих у Збройних Силах України на особливий період / Затверджена наказом Генерального штабу ЗС України від 02.03.2016 № 90. Київ, 2016. 60 с.

116. Ткачук С. І., Трихліб В. І., Слюсарев О. А., Ракша-Слюсарєва О. А. Вивчення стану системи імунітету у мобілізованих та військовослужбовців за контрактом під час АТО, хворих на ГРЗ. *Інфекційні хвороби*. 2017. № 1. С. 35-41.

117. Ткачук С. І., Золіна С. В., Трихліб В. І. Особливості клініко-лабораторних проявів негоспітальної пневмонії у військовослужбовців, які лікувались у Національному військово-медичному клінічному центрі "ГВКГ" [Текст]. Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, м. Суми, 25-26 травня 2017 р. / Редкол.: М. Д. Чемич, В. В. Ільїна, Л. В. Мороз та ін. Суми: СумДУ, 2017. С. 265-268.

118. Тырылгин М.А. Проблемы охраны здоровья населения Крайнего Севера: на примере региона Якутия. Новосибирск: Наука, 2008. 304 с.
119. Лютов В. В., Рудаков Ю. В., Харитонов М. А. Фатальное течение гриппа А / H1N1 /, осложненного генерализованной нозокомиальной инфекцией. *Пульмонология*. 2011. №3. С. 123–126.
120. Федосеев Г. Б., Зинакова М. К., Ровкина Е. И. Клинические аспекты применения Аскорила в пульмонологической клинике. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2002. №2. С. 64–67.
121. Фещенко Ю. І. Пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія: Навчальний посібник. Київ, 2013. 134 с.
122. Фещенко Ю. І., Дзюблик О. Я. Рациональная антибиотикотерапия больных с инфекциями дыхательных путей. *Український пульмонологічний журнал*. 2009. №4. С. 5–8.
123. Фещенко Ю. І., Дзюблик О. Я., Мухін О. О. Сучасні принципи діагностики та лікування негоспітальних пневмоній. *Мистецтво лікування*. 2003. №4. С. 22–30.
124. Фещенко Ю. І., Белослудцева К. О., Голубовська О. А., Гуменюк М. І. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Київ, НАМН України. 2016. 108 с.
125. Фещенко Ю. І., Белослудцева К. О., Голубовська О. А. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Київ, 2016. 108 с.
126. Хамитов Р. Ф. Анализ летальных исходов внебольничных пневмоний в стационарах у лиц трудоспособного возраста. *Казанский медицинский журнал*. 2008. №5. С. 729–733.
127. Хацкевич В. Л., Шульжевский Р. В., Хацкевич В. Л. Некоторые особенности комплексной диагностики внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста. *Вестник новых медицинских технологий*. 2006. №1. С.

43–45.

128. Хорошун Е. М., 2016 С. 250-255. Особливості організації медичної допомоги на етапах евакуації в районі проведення антитерористичної операції //Медичне забезпечення антитерористичної операції: науково-організаційні та медико-соціальні аспекти : збірник наукових праць / за заг. ред. академіків НАН України Цимбалюка В. І. та Сердюка А. М. Київ: ДП «НВЦ «Пріоритети», 2016. 316 с.

129. Хунафина Д. Х., Галиева А. Т., Шайхуллина Л. Р. Грипп типа А/Н1N1 (Свиной грипп). *Медицинский вестник Башкортостана*. 2009. №2. С. 71–74.

130. Черняев А. Л., Самсонова М. В. Диффузное альвеолярное повреждение: этиология, патогенез и патологическая анатомия. *Пульмонология*. 2005. №4. С. 65–69.

131. Черняев, А. Л., Лукашенко Е. П., Чикина С. Ю. Внебольничная пневмония в стационаре: анализ ведения больных [Текст]. *Пульмонология*. 2009. № 1. С.44-50.

132. Чучалин А. Г., Синопальников А. Г., Страчунский Л. С. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2006. № 8. С. 54–86.

133. Чучалин А. Г. Клинические рекомендации. Пульмонология. Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2006. 225 с.

134. Чучалин А. Г. Тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС). Практическая пульмонология. 2003. №2. С. 3–4.

135. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С., Авдеев С. Н. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. Пульмонология. 2014. № 4. С. 13-48.

136. Шестовицкий В. А., Гринштейн Ю. И., Аристов А. И. Вирусиндуцированная пневмония. Сибирское медицинское обозрение.

2011. №3. С. 94-97.

137. Шестовицкий В. А., Гринштейн Ю. И., Аристов А. И. Септические осложнения тяжелой пневмонии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2010. №2. С. 68–72.

138. Шмелева Н. М., Шмелев Е. И. Современные аспекты мукоактивной терапии в пульмонологической практике. *Терапевтический архив*. 2013. №3. С. 107–109.

139. Штыря Ю. А., Мочалова Л. В., Бовин Н. В. Нейраминидаза вируса гриппа: структура и функция. *Acta Naturae*. 2009. №2. С. 28–34.

140. Шубин, И. В. Актуальность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в организованных коллективах военнослужащих. *Вестник современной клинической медицины*. 2017. Том 10, № 1. С.36—42.

141. Носач Е. С., Скрыль С. В., Кулакова Н. В., Мартынова А. В. Этиологическая структура внебольничных пневмоний у лиц молодого возраста в закрытых коллективах. *Вестник РАМН*. 2012. №7. С. 35–38.

142. Лаврищева В. В., Бурцева Е. И., Хомяков Ю. Н. Этиология летальных пневмоний в период развития пандемии, вызванной вирусом гриппа А (H1N1) PDM 2009 в России. *Вопросы вирусологии*. 2012. №3. С. 17–21.

143. Юдина Л. В., Демин Н. И., Рачко Ю. В. Анализ причин смертности от внебольничной пневмонии в г. Киеве. *Здоров'я України*. 2005. № 1–2. С. 3.

144. Юренев Г. Л., Юренева-Тхоржевская Т. В. Антибактериальная терапия инфекционных поражений нижних дыхательных путей – место современных макролидов. *Пульмонология и аллергология*. 2013. №4. С. 24–29.

145. Яковлев В.Н., Алексеев В.Г., Шурыгин С.Л. Актуальные вопросы улучшения диагностики и профилактики вторичных пневмоний. *Военно-медицинский журнал*. 1989. № 7. С. 35-38.

146. Agusti A.G.N., Noguera A., Sauleda J. Systemic inflammation in chronic respiratory disease. *Eur. Respir*. 2003. №24. P. 46–55.

147. Ainapure S.S., Desai A., Korde K. Efficacy and safety of Ascoril in the

- management of cough - National Study Group report. *J. Indian. Med. Assoc.* 2001. Vol. 99. P. 111–114.
148. Andrews J., Nadjm B., Gant V. Community-acquired pneumonia [Text]. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2003. Vol. 9 (3). P. 175–80.
149. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur. Respir. J.* 2003. Vol. 22: P. 672–688.
150. Becher G., Winsel K., Beck E. Breath condensate as a method of noninvasive assessment of inflammation mediators from the lower airways. ERS. Annual congress. Stockholm: 2002. P. 163–169.
151. Bhowmik A., Seemungal T.A., Donaldson G.C., Wedzicha J.A. Effects of exacerbations and seasonality on exhaled nitric oxide in COPD. *Eur. Respir. J.* 2005. Vol. 26. P.1009–1015.
152. Bosker G., Amin A., Emerman C.L. Optimizing antibiotic selection for CAP and CUTI in the emergency department and hospital setting: a systematic review and evidence-based treatment recommendations – year 2005 update. *Hospital medicine consensus reports*. January 1, 2005.
153. Bridges C.B., Thompson W.W., Meltzer M. et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000. Vol. 284. P. 1655–1663.
154. Carman W.F., Elder A.G., Wallace L.A. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000. Vol. 355. P. 93–97.
155. CDC H1N1 Flu updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009–2010 seasons. <http://www.cdc.gov/flu/>.
156. Christ-Crain M., Muller B. Procalcitonin and Pneumonia: Is it a Useful Marker? [Text]. *Current Infectious Disease Reports*. 2007. Vol. 9. Issue 3. P. 233–240.
157. Tamm M., Todisco T., Feldman C. Clinical and bacteriological outcomes

in hospitalised patients with community acquired pneumonia treated with azithromycin plus ceftriaxone or ceftriaxone plus clarithromycin or erythromycin: a prospective, randomised, multicentre study. *Clinical microbiology and infection*. 2007. №13. P. 162–171.

158. Colice G., Morley M., Ashe C. Treatment costs of community-acquired pneumonia in an employed population. *Chest*. 2004. Vol. 125. P. 2140-2145.

159. Gutierrez F. Community-acquired pneumonia of mixed etiology: prevalence, clinical characteristics, and outcome [Text] / *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2005. Vol. 24. P. 377–383.

160. Corradi M., Pesci A., Casana R. Nitrate in exhaled breath condensate of patients with different airway diseases. *Nitric Oxide* 2003. Vol. 8 (1). P.26–30.

161. Cupurdija V., Lazic Z., Jakovljevic M. Cost of illness of community-acquired pneumonia. Review of the literature and possible strategies in the Serbian health care setting. *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*. – 2012. Vol. 13(3). P. 133-139.

162. Blasi F. Current management of patients hospitalized with community acquired pneumonia across Europe: outcomes from REACH [Text]. *Respir. Res*. 2013. Vol. 14. P. 44.

163. De Roux A, Marcos MA, Garcia E. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. *Chest*. 2004. Vol. 125. P.1343–1351.

164. Drusano G. L., Goldstein F. W. Relevance of the Alexander Project: pharmacodynamic considerations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. №38. P. 141–154.

165. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. ERS Guidelines for the management of adult Lower respiratory tract infections [Text]. *Eur. Respir. J*. 2005. Vol. 26. P. 1138–1180.

166. Folkerts G., Kloek J., Muijsers R.B.R., Nijkamp F.P. Reactive nitrogen and oxygen species in airway inflammation. *Eur. J. Pharmacol*. 2001. Vol. 429. P.251–262.

167. Fujimoto T, Okafuji T, Okafuji T. Evaluation of a bedside

- immunochromatographic test for detection of adenovirus in respiratory samples, by comparison to virus isolation, PCR, and real-time PCR. *J Clin Microbiol.* 2004. Vol. 42. P.5489–5492.
168. Gerna G, Campanini G, Rovida F. Genetic variability of human coronavirus OC43-, 229E-, and NL63-like strains and their association with lower respiratory tract infections of hospitalized infants and immunocompromised patients. *J Med Virol.* 2006. Vol. 78. P.938–949.
169. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections [Text]. *Clinical microbiology and infection.* 2011. – Vol. 17, Suppl. 6. P. E1–E59.
170. Lim W. S., Baudouin S. V., George R. C., Hill A. T. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009 [Text]. *Thorax.* Vol. 64. Suppl. 3. P. 1–55.
171. Halm EA, Teirstein A.S. Management of community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 2002 Vol. 34. P.2039–2045.
172. Hayden F.G. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. P. 1336–1343.
173. Hayden FG. Rhinovirus and the lower respiratory tract. *Rev Med Virol.* 2004. Vol.14 P.17–31.
174. Human infection with influenza A (H1N1) virus: clinical observations from Mexico and other affected countries. *WHO. Epidemiol. Rec.* 2009. Vol. 84 P. 185–196.
175. D. De Florentiis. Impact of influenza during the post-pandemic season: epidemiological picture from syndromic and virological surveillance [Text]. *J. Prev. Med. Hyg.* 2011. Vol. 52, Suppl. 3. P. 134–136.
176. Ferdinands J. M. Inactivated influenza vaccines for prevention of community-acquired pneumonia: the limits of using nonspecific outcomes in vaccine effectiveness studies [Text]. *Epidemiology.* 2013. Vol. 24, Suppl. 4. P. 530–537.
177. Mandell L. A. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic

Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults [Text]. *Clinical Infectious Diseases*. 2007. Vol. 44. P. 27–72.

178. Irwin R.S., Curly F.J., French C.I. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of diagnostic evaluation and outcome of specific therapy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1999. Vol. 141. P. 640–647.

179. Jain S., Self W., Wunderink R. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med*. 2015 Vol. 373(5). P.415–27.

180. Jennings L.C, Anderson T.P, Beynon K.A. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax*. 2008. Vol. 63. P. 42–48.

181. Johnstone J, Majumdar S.R, Fox J.D, Marrie T.J. Viral infection in adults hospitalized with community acquired pneumonia: prevalence, pathogens and presentation. *Chest*. 2008. Vol. 134. P.1141–1148.

182. Kaufman M.A., Ducc J., McCain F. Life-threatening respiratory failure from H1N1 influenza 09 (human swine influenza). *MJA*. 2009. Vol. 191, № 3. P. 154-156.

183. Kelly F.J. Oxidative lung injury. In: Free radicals, nitric oxide, and inflammation: molecular, biochemical, and clinical aspects. *NATO Science Series.: IOS Press*. 2003. P. 237–251.

184. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Biomarkers of some pulmonary diseases in exhaled breath. *Biomarkers* 2002. Vol. 7 (1). P. 1–32.

185. Konstantinos Z., Vardakas M.D., Ilias I., Siempos M.D. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2008. Vol. 179 P.10-15.

186. Kupfer B, Simon A, Jonassen C.M. Two cases of severe obstructive pneumonia associated with an HKU1-like coronavirus. *Eur J Med Res*. 2007. Vol. 12. P.134–138.

187. Kuzman I., Dakovic-Rode O., Oremus M., Banaszak A.M. Clinical efficacy and safety of a short regimen of azithromycin sequential therapy vs standard cefuroxime sequential therapy in the treatment of community-acquired

- pneumonia: an international, randomized, open-label study. *J. Chemother.* 2005. №17. P. 636–642.
188. Liapikou, A., Torres A. Current treatment of community-acquired pneumonia [Text]. *Expert Opin. Pharmacother.* 2013. Vol. 14. P. 1319–1332.
 189. Lim W., Rodrigo C., Turner A.M., Welham S., Calvert J.M., British Thoracic Society community-acquired pneumonia care bundle: results of a national implementation project. *Thorax.* 2016. Vol.71. P.288–290.
 190. Lim W. S. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: update 2009 [Text]. *Thorax.* 2009. Vol. 64. P. 1113–1155.
 191. Liu R.-M., Pravia K.A.G. Oxidative stress and glutathione in TGFbeta-mediated fibrogenesis. *J. Free Radic. Biol. Med.* 2010. №48. P 142-153.
 192. Longtin J, BastienM, Gilca R, et al. Human bocavirus infections in hospitalized children and adults. *Emerg Infect Dis.* 2008. Vol.14. P.217–221.
 193. Macnee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur. J. Pharmacol.* 2001. Vol.429. P.195–207.
 194. Marcos M.A., Camps M., Pumarola T. The role of viruses in the aetiology of community-acquired pneumonia in adults. *Antivir Ther.* 2006. №11. P. 351–359.
 195. Mathers C, Bernard C, Moesgaard Iburg K, et al. WHO. Global burden of disease in 2002: data sources, methods and results. <http://www.who.int/healthinfo/paper54.pdf>. (Accessed 11 November 2017).
 196. McCafferty J.B., Bradshaw T.A., Tate S. Effects of breathing pattern and inspired air conditions on breath condensate volume, pH, nitrite, and protein concentration. *Thorax.* 2004. Vol.59. P.694–698.
 197. Metzgar D. Abrupt emergence of diverse species B adenoviruses at US military recruit training centers . *J. Infect. Dis.* 2007 – P. 1465-1473.
 198. National Institute for Health and Care Excellence. Pneumonia: Diagnosis and management of community- and hospital-acquired pneumonia in adults. NICE guidelines, 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance> (Accessed on February 14, 2016).

199. Niederman M., Mandell L., Anzueto A. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 163. P.1730–1754.
200. O'Shea, M.K. Respiratory infections in the military. *J. R. Army Med. Corps.* 2013. Vol. 159. P.181—189.
201. Plouffe J.F., Breiman R.F., Fields B.S. Azithromycin in the treatment of Legionella pneumonia requiring hospitalization. *Clin. Infect. Dis.* 2003. Vol. 37. P. 1475–1480.
202. Pozzetto B. Multiplex PCR theranostics of severe respiratory infections. *Expert Review of Anti-infective Therapy.* 2010. Vol. 8. P. 251–253.
203. Saldías P. F. Predictors of one year mortality among immunocompetent adults hospitalized for community-acquired pneumonia [Text]. *Rev. Med. Chil.* 2013. Vol. 141. Suppl. 2. P. 143–152.
204. Quackenboss J.J., Lebowitz M.D., Kryzanowski M. The normal range of diurnal changes in peak expiratory flow rates. Relationship to symptoms and respiratory disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1999. Vol. 143. P. 323–330.
205. Ramsey C. D., Kumar A. Influenza and endemic viral pneumonia [Text]. *Crit. Care Clin.* 2013. Vol. 29, Suppl. 4. P. 1069–1086.
206. Espy M. J. Real-Time PCR in Clinical Microbiology: Applications for Routine Laboratory Testing [Text]. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006. Vol. 19, Suppl. 1. P. 165–256.
207. Rubio F.G., Cunha C.A., Lundgren F.L. Intravenous azithromycin plus ceftriaxone followed by oral azithromycin for the treatment of inpatients with community-acquired pneumonia: an open-label, non-comparativemulticenter trial. *Braz. J. Infect. Dis.* 2008. Vol.12. P. 202–209.
208. Schuetz P., Christ-Crain M., Muller B. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections [Text]. *Current Opinion in Critical Care.* 2007. Vol. 13. Issue 5. P. 578–585.
209. Siafakas N.M., Barnes P.J. Future research in chronic obstructive

pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2006. №28: P. 470–474.

210. Sugiura H., Ichinose M. Nitrate stress in inflammatory lung diseases. *Nitric Oxide*. 2011. Vol. 25. P. 138–144.

211. Tamm M., Todisco T., Feldman C. Clinical and bacteriological outcomes in hospitalised patients with community-acquired pneumonia treated with azithromycin plus ceftriaxone, or ceftriaxone plus clarithromycin or erythromycin: a prospective, randomised, multicentre study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2007. Vol. 13 (2). P. 162–171.

212. Templeton K.E, Scheltinga S.A., Van den Eeden W.C. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis.* 2005. 41:345–351.

213. A. B.van Gageldonk-Lafeber. The aetiology of community-acquired pneumonia and implications for patient management [Text]. *Neth. J. Med.* 2013. Vol. 71, Suppl.8. P. 418–425.

214. Todisco T., Dal Farra F., Ciliberti G. An Italian experience of sequential intravenous and oral azithromycin plus intravenous ampicillin / sulbactam in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *J. Chemother.* 2008. Vol. 20. P. 225–232.

215. Tomasi A., Ozden T., Skulachev V. Free radicals, nitric oxide, and inflammation: molecular, biochemical, and clinical aspects. In: NATO: Life and behavioural sciences. *Amsterdam: IOS Press*. 2003. Vol. 354. P.71–88.

216. Torumkuney D., Pertseva T., Bratus E., Dziublik A. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Ukraine and the Slovak Republic // *J. Antimicrob. Chemother.* 2018. Vol.73, Suppl. 5. P. 28–35.

217. Vergis E.N., Indorf A., File T.M. Jr. Azithromycin vs cefuroxime plus erythromycin for empirical treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol.160 (9). P. 1294–1300.

218. WHO. Clinical management of human infection with new influenza A virus: initial guidance. 21 May 2009. P. 1–6.

219. Zimmerman T., Laufen H., Riedel K.D. Comparative tolerability of intravenous azithromycin, clarithromycin and erythromycin in healthy volunteers: results of a double-blind, doubledummy, four-way crossover study. *Clin. Drug Invest.* 2001 Vol. 21 (8). P 351-368.
220. Robert C., Moellering Jr. The continuing challenge of lower respiratory tract infections. *Clin. Infect. Dis.* 2002. Vol. 34. P. 1-2.
221. Ahmedov F., Aralov N., Ziyadullaev S., Rakhimov M. Immunostimulating therapy in treatment of Community-acquired pneumonia. *European respiratory journal.* 2017. Vol. 50, suppl. 61. P. 358 – 371.
222. Menendez R., Torres A., Aspa J. Community acquired pneumonia. New guidelines of the Spanish Society of Chest Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch. Bronconeumol.* 2010. Vol. 46. P. 543-458.
223. Waterer G. Community-acquired pneumonia: a global perspective. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016. Vol. 37. P. 799–805.
224. Sungurlu S., Balk R.A. The role of biomarkers in the diagnosis and management of pneumonia. *Clin Chest Med.* 2018 Vol. 39. P 691–701.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Слесаренко Ю. О. Етіологічні особливості негоспітальної пневмонії, асоційованої із спалахом гострих респіраторних захворювань, та особливості її перебігу в мобілізованих військовослужбовців Збройних Сил України. Актуальна інфектологія. 2016. №3. С. 57-60. *Журнал зареєстровано в міжнародних наукометричних системах Science Index, Google Scholar, Bielefeld Academic Search Engine (BASE), International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).*
2. Слесаренко Ю. О. Особливості перебігу вірусного міокардиту у хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану із спалахом гострих респіраторних захворювань у мобілізованих військовослужбовців Збройних сил України. Кардіологія: от науки к практике. 2016. №3. С. 21–32. *Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Science Index, Google Scholar.*
3. Алгоритм етіологічної діагностики вірусно-бактеріальної негоспітальної пневмонії у мобілізованих для проходження служби в зоні проведення антитерористичної операції / Я. О. Дзюблик, Ю. О. Слесаренко, Г. Б. Капітан. Укр. пульмонол. журнал. 2017. №4. С. 35–38. *(Дисертант: підбір клінічного матеріалу, аналіз літературних джерел, написання окремих фрагментів тексту, формулювання висновків). Журнал зареєстровано в міжнародних наукометричних системах Index Copernicus, Google Scholar.*
4. Особливості діагностики та лікування негоспітальної пневмонії на етапах медичної евакуації у військовослужбовців Збройних Сил України, які проходять військову службу в зоні проведення антитерористичної операції / Ю. О. Слесаренко. Український медичний часопис. 2018. № 1(2).

С. 42–44. (Дисертант: підбір клінічного матеріалу, аналіз літературних джерел, статистична обробка матеріалу, написання тексту, формулювання висновків, підготовка до публікації). Журнал зареєстровано в міжнародних наукометричних системах *Google Scholar*, *Index Copernicus*, *CrossRef*, *Hinari*, *Ulrich's Periodical Directory*.

5. Оптимізація лікування вірусно-бактеріальної пневмонії у військовослужбовців, які мобілізовані для проходження служби в зоні проведення антитерористичної операції / Я.О. Дзюблик, Г.Б. Капітан, Р.Є. Сухін, Ю.О. Слесаренко, О.О. Мухін, С.С. Сімонов. Укр. пульмонол. журнал. 2018. №1. С. 14–18. (Дисертант: підбір клінічного матеріалу, аналіз літературних джерел, написання окремих фрагментів тексту, формулювання висновків). Журнал зареєстровано в міжнародних наукометричних системах *Index Copernicus*, *Google Scholar*.

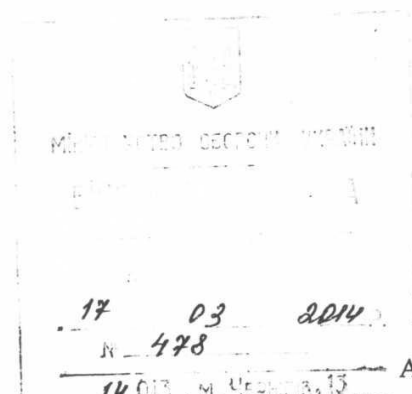
6. Антимікробна терапія хворих на вірусно-бактеріальну негоспітальну пневмонію, що виникла у мобілізованих при проходженні служби в зоні АТО/ООС під час бойових дій / Я.О. Дзюблик, Ю.О. Слесаренко, Г.Б. Капітан, В.А. Ячник, Р.Є. Сухін, С.С. Сімонов. Укр. пульмонол. журнал. 2019. №1. С. 44–48. (Дисертант: підбір клінічного матеріалу, статистична обробка отриманих даних, написання окремих фрагментів тексту). Журнал зареєстровано в міжнародних наукометричних системах *Index Copernicus*, *Google Scholar*.

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Дзюблик О.Я., Слесаренко О.П., Слесаренко Ю.О. Негоспітальні пневмонії вірусно-бактеріальної етіології. Особливості діагностики і лікування. Доклад на науково-практичній конференції «Сучасні підходи в діагностиці та лікуванні вірус-індукованих захворювань дихальних шляхів». (Київ, 24 вересня 2015 р.).
2. Дзюблик О.Я., Дзюблик І.В., Гуменюк М.І., Кукало О.В., Капітан Г.Б., Мухін О.О., Сухін Р.Є., Недлінська Н.М., Ячник В.А., Денисова О.В., Слесаренко Ю. О., Багин Т. М. Спектр вірусних та бактеріальних збудників у хворих на гострі негоспітальні інфекції нижніх дихальних шляхів. Тез. допов. І нац. конгр. пульмонологів України. Київ. 2018. С. 43.
3. Дзюблик Я.О., Кукало О.В., Капітан Г.Б., Слесаренко Ю.О. Мікробіологічний скринінг збудників негоспітальної пневмонії у військовослужбовців строкової служби. Тез. допов. І нац. конгр. пульмонологів України. Київ. 2018. С. 44.

Додаток В

Акти впровадженнь



ЗАТВЕРДЖУЮ

Командир військової частини А3120

(військовий госпіталь)

полковник м/с

17 березня 2014 року

О.П.СЛЕСАРЕНКО



17 03 2014
478
14 013, м. Чернівці, 13

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Алгоритм етіологічної діагностики негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів».
2. **Установа-розробник:** ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10, тел./факс (044) 275-20-04.
Укладачі: Дзюблик Я. О.
3. **Джерело інформації:** Дзюблик, Я. О. Алгоритм етіологічної діагностики негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів [Текст] / Я. О. Дзюблик, О. В. Обертинська // Укр. пульмонол. журн. – 2013. – № 3 (Додаток). – С. 112–113.
4. **Де і коли впроваджено:** інфекційне відділення військового госпіталю (військова частина А3120), грудень 2013 – січень 2014.
5. **Ефективність впровадження:** підвищення ефективності етіологічної діагностики негоспітальної пневмонії та інфекційного загострення ХОЗЛ.
6. **Зауваження:** немає

Відповідальний за впровадження:Старший ординатор інфекційного відділення,
старший лейтенант м/с

17 березня 2014 року

Ю.О.СЛЕСАРЕНКО



ЗАТВЕРДЖУЮ

Командир військової частини А3120

полковник м/с

О.СЛЕСАРЕНКО

«14» січня 2019 р.



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ
ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Оптимізація лікування вірусно-бактеріальної пневмонії у військовослужбовців».
2. **Установа-розробник:** ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10, тел./факс (044) 275-20-04.

Укладачі: Дзюблик Я. О., Слесаренко Ю.О.

Джерело інформації: Оптимізація лікування вірусно-бактеріальної пневмонії у військовослужбовців, які мобілізовані для проходження служби в зоні проведення антитерористичної операції / Я. О. Дзюблик, Т. Б. Капітан, Р. Є. Сухін та ін. // Укр. пульмонол. журнал. – 2018. – №1. – С. 14–18.

3. **Де і коли впроваджено:** терапевтичне відділення військового госпіталю (військова частина А3120), вересень 2018 – листопад 2018.

4. **Ефективність впровадження:** підвищення ефективності лікування негоспітальної пневмонії вірусно-бактеріальної етіології у військовослужбовців.

5. **Зауваження:** немає

Відповідальний за впровадження:

Начальник терапевтичного відділення
підполковник м/с

Г.МЕЛЬНИЧЕНКО

14 січня 2019 року

ЗАТВЕРДЖУЮ

Провідний терапевт НВМКЦ «ГВКГ»
 половник м/с Я.П.ГОНЧАРОВ
 09 липня 2019

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
 РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ
 ІНСТИТУТ ФТИЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО
 НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Оптимізація лікування вірусно-бактеріальної пневмонії у військовослужбовців».

2. **Установа-розробник:** ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10, тел./факс (044) 275-20-04.

Укладачі: Дзюблик Я. О., Слесаренко Ю.О.

1. **Джерело інформації:** Антимікробна терапія хворих на вірусно-бактеріальну негоспітальну пневмонію, що виникла у мобілізованих при проходженні служби в зоні АТО/ООС під час бойових дій / Я. О. Дзюблик, Ю.О. Слесаренко, Г. Б. Капітан, В. А. Ячник та ін. // Укр. пульмонол. журнал. – 2019. – №1. – С. 44–48.

Де і коли впроваджено: відділення загальної терапії Національного військово-медичного клінічного центру, січень 2019 – квітень 2019.

3. **Ефективність впровадження:** підвищення ефективності лікування негоспітальної пневмонії вірусно-бактеріальної етіології у військовослужбовців.

4. **Зауваження:** немає

Відповідальний за впровадження:

ТВО начальника відділення загальної терапії
 підполковник м/с

І.Г.ЗАКОВОРОТНЯ

09 липня 2019 року

ЗАТВЕРДЖУЮ

Провідний терапевт НВМКЦ «ГВКГ»
 половник м/с Я.П.ГОНЧАРОВ
 09 липня 2019

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
 РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ
 ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО
 НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Оптимізація лікування вірусно-бактеріальної пневмонії у військовослужбовців».
2. **Установа-розробник:** ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10, тел./факс (044) 275-20-04.
 Укладачі: Дзюблик Я. О., Слесаренко Ю.О.

1. **Джерело інформації:** Дзюблик Я. О. Алгоритм етіологічної діагностики вірусно-бактеріальної негоспітальної пневмонії у мобілізованих для проходження служби в зоні проведення антитерористичної операції / Я. О. Дзюблик, Ю. О. Слесаренко, Г. Б. Капітан // Укр. пульмонол. журнал. – 2017. – №4. – С. 35–38.

Де і коли впроваджено: відділення загальної терапії Національного військово-медичного клінічного центру, листопад 2018 – лютий 2019.

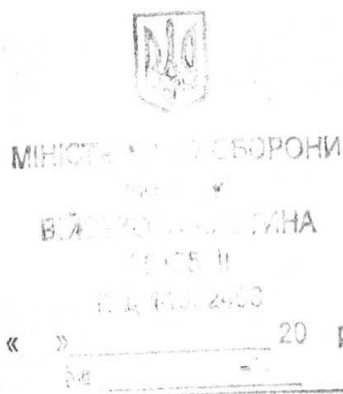
3. **Ефективність впровадження:** підвищення ефективності лікування негоспітальної пневмонії вірусно-бактеріальної етіології у військовослужбовців.

4. **Зауваження:** немає

Відповідальний за впровадження:

ТВО начальника пульмонологічного відділення
 майор м/с С.С.ТАРАНУХІН

09 липня 2019 року



ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник медичної служби ООС
 головний медичний служби
 Нечипор В.Я.



2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
 РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ
 ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО
 НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Оптимізація лікування вірусно-бактеріальної пневмонії у військовослужбовців».
2. **Установа-розробник:** ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10, тел./факс (044) 275-20-04.

Укладачі: Дзюблик Я. О., Слесаренко Ю.О.

Джерело інформації: Оптимізація лікування вірусно-бактеріальної пневмонії у військовослужбовців, які мобілізовані для проходження служби в зоні проведення антитерористичної операції / Я. О. Дзюблик, Т. Б. Капітан, Р. Є. Сухін та ін. // Укр. пульмонол. журнал. – 2018. – №1. – С. 14–18.

3. **Де і коли впроваджено:** госпітальне відділення 65 мобільного військового госпіталю, січень 2018 – травень 2018.

4. **Ефективність впровадження:** підвищення ефективності лікування негоспітальної пневмонії вірусно-бактеріальної етіології у військовослужбовців.

5. **Зауваження:** немає