

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

ДЕНИСОВА ОЛЬГА ВАСИЛІВНА

УДК: 616.233-002-036.12.986.988-07-085.00.5

ДИСЕРТАЦІЯ

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

ІНФЕКЦІЙНОГО ЗАГОСТРЕННЯ ХРОНІЧНОГО БРОНХІТУ

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

Денисова О. В.

Науковий керівник Гуменюк Микола Іванович, доктор медичних наук

Київ – 2019

АНОТАЦІЯ

Денисова О. В. Діагностика та лікування інфекційного загострення хронічного бронхіту. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) 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.

В дисертаційній роботі теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової задачі пульмонології – оптимізації діагностики інфекційного загострення хронічного бронхіту на основі сучасних технологій ідентифікації збудників та підвищення ефективності лікування хворих із цією недугою шляхом використання декаметоксину і L-аргініну аспартату.

Відповідно до мети та поставлених завдань дослідження проводилось в декілька етапів. Перший етап включав клініко-лабораторну оцінку 146 пацієнтів з інфекційним загостренням хронічного бронхіту (ІЗ ХБ) і проведення етапного діагностичного пошуку з метою встановлення клініко-функціональних ознак загострення ХБ, його ступеня тяжкості, визначення наявності інфекційного процесу, етіологічна діагностика. За результатами даного діагностичного пошуку розроблено алгоритм діагностики ІЗ ХБ, сутність якого полягає в поєднанні етіологічної діагностики ІЗ ХБ, клініко-функціонального та інструментального обстеження хворих з ІЗ ХБ з сучасним кількісним нефелометричним визначенням рівня С-реактивного протеїну сироватки крові. Обстеження та лікування пацієнтів проводили у відділенні технологій лікування неспецифічних захворювань легень Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» переважно в амбулаторних умовах. Діагностику та формулювання діагнозу проводили відповідно до діючих нормативних документів та наказів МОЗ України.

Для визначення ролі вірусів в розвитку загострення ХБ, а також встановлення спектру збудників, відповідно до розробленого алгоритму діагностики ІЗ ХБ, який полягає в використанні сучасних імунохроматографічних експрес-тестів («швидких» тестів) в поєднанні з молекулярно-біологічною (полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР) та бактеріальною діагностикою, було 100 хворих із інфекційним загостренням хронічного бронхіту (ІЗ ХБ): у 44,0 % випадках ідентифіковані вірусні збудники, у 35,0 % – бактеріальні, у 21,0 % – вірусно-бактеріальні асоціації. Найбільшу етіологічну значущість за весь період спостереження серед вірусних збудників мали аденовірус та риновірус – у $(24,5 \pm 6,1)$ % випадків кожний та вірус парагрипу – у $(18,4 \pm 4,6)$ %. Значно рідше виявляли вірус грипу А і В – у $(8,2 \pm 3,9)$ % та у $(4,1 \pm 2,8)$ % випадків; респіраторно-синцитіальний вірус – у $(6,1 \pm 3,4)$ % та метапневмовірус – у $(8,2 \pm 3,9)$ % випадків. У 4 хворих одночасно ідентифікували 2 та більше вірусних патогена – у 2 хворих поєднання бокавірусу та аденовірусу, у 1 – бокавірусу та метапневмовірусу та у 1 – респіраторно-синцитіального вірусу, вірусу грипу В та вірусу грипу А типу Н₃.

Усі включені в дослідження пацієнти були розподілені на 3 групи порівняння в залежності від об'єму протиінфекційної терапії. До складу 1-ї групи включили 53 хворих, у яких основу медикаментозної терапії складали антибактеріальний препарат в поєднанні з мукорегулятором. До складу 2-ї групи включили 57 хворих, яким до антибіотика та муколітика додатково призначали інгаляції декаметоксину (2 мл 0,02 % розчину) 2–3 рази на добу протягом 5–7 днів. До складу 3-ї групи включили 36 хворих, яким призначали лише муколітичний препарат в поєднанні з інгаляційним застосуванням декаметоксину. В залежності від ступеня тяжкості перебігу ІЗ ХБ хворі 1-ї та 2-ї груп додатково були поділені на підгрупи 1.1 і 1.2 та 2.1 і 2.2 відповідно. До складу підгруп 1.2 (9 хворих) та 2.2 (12 хворих) включили пацієнтів з більш тяжким перебігом ІЗ ХБ, а до складу підгруп 1.1 (44 хворих), 2.2 (45 хворих) та 3 групи (36 хворих) – з нетяжким перебігом ІЗ ХБ.

Оптимізовано схему лікування ІЗ ХБ шляхом додаткового застосування до традиційної схеми інгаляцій 0,02 % розчину декаметоксину. В процесі лікування позитивну динамку клінічних показників спостерігали в усіх групах хворих. Однак у достовірно більшій кількості пацієнтів, яким до схеми лікування включили інгаляції декаметоксину, на 3–5 добу спостерігали зникнення або зменшення проявів інфекційного ураження дихальних шляхів, інтоксикації (достовірно зменшення кількості хворих з лихоманкою, рясним потовиділенням, головним та м'язовим болем), клінічних ознаки запалення верхніх дихальних шляхів (гіперемія слизових оболонок та кон'юнктиви, утруднення носового дихання), інтенсивності кашлю та аускультативних проявів запалення нижніх дихальних шляхів тощо. Оптимізовано лікування хворих з ІЗ ХБ нетяжкого перебігу вірусної етіології, яке полягає у додатковому застосуванні на тлі муколітичної терапії інгаляцій 0,02 % розчину декаметоксину. Застосування цієї схеми лікування у пацієнтів із нетяжким перебігом ІЗ ХБ дозволило зменшити вираженість та тривалість (в середньому на 1–2 дні) проявів інтоксикації та катаральних явищ, скоротити на 1,6 дня тривалість ІЗ ХБ в цілому, а також уникнути невиправданого призначення антибактеріальних препаратів при нетяжкому ІЗ ХБ.

Вивчено стан вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у хворих з ІЗ ХБ та на основі отриманих результатів розроблено новий спосіб лікування хворих із нетяжким ІЗ ХБ вірусної етіології, який полягає у призначенні 0,02 % розчину декаметоксину інгаляційно, муколітика та додатково – амінокислотного препарату L-аргініну аспартату. За результатами проведених біохімічних досліджень встановлено, що у пацієнтів з ІЗ ХБ відбувається інтенсифікація вільнорадикальних окислювальних реакцій, що може призводити до формування оксидативного стресу. На це вказує вірогідне зростання вмісту в крові пацієнтів кінцевих продуктів ПОЛ в середньому на 18,0–21,0 %, продуктів вільнорадикального окислення білків на 80,0–86,0 % порівняно з контрольними величинами у донорів. Проведене лікування L-аргініну аспартатом у дозі 5 мл (1 г) 4 рази на день всередину протягом 10 днів

призвело до нормалізації величин показників порівняно з їх величинами до початку курсу лікування у хворих з ІЗ ХБ. Вміст кінцевих продуктів ПОЛ і вільнорадикального окислення білків під впливом комбінованої терапії (антисептик і муколітик) є відповідно на 9,0 і 53,0 % менший порівняно з їх значеннями до початку курсу лікування. Під впливом цього лікування значно змінилася активність антиоксидантних ферментів в бік нормалізації: активність каталази досягала майже контрольного рівня, залишалась нижчою на 11,0 %, а активність СОД в кінці курсу лікування залишалась зниженою на 14,0 % порівняно з контролем. Отримані результати дозволяють стверджувати, що під впливом даної терапії у пацієнтів з ІЗ ХБ відбуваються позитивні зрушення стану вільнорадикальних окислювальних систем і антиоксидантної системи захисту. В результаті цього зменшується інтенсивність оксидативного стресу, проте показники, що характеризують ці процеси, не повністю нормалізуються і деякі з них вірогідно відрізняються від контрольних величин. Отже, застосування у комплексному лікуванні хворих з ІЗ ХБ вірусної етіології L-аргініну аспартату у фармакопейно припустимій дозі та режимі дозволяє у значній мірі уникнути значного прооксидантного впливу запального процесу, спричиненого загостренням хвороби, та скоротити тривалість загострення в середньому на 2,4 дні ($p < 0,05$); інтоксикаційного синдрому в середньому на 1,3 дні ($p < 0,05$); катаральних змін носоглотки в середньому на 1,3 дні ($p < 0,05$) і достовірно зменшити інтенсивність вільнорадикальних окислювальних реакцій та збільшити активність антиоксидантних ферментних систем, тобто зменшити вираженість оксидативного стресу.

Розроблено новий спосіб лікування пацієнтів із ймовірною або підтвердженою вірусною етіологією ІЗ ХБ шляхом доповнення традиційної муколітичної і антибактеріальної терапії інгаляційним застосуванням 0,02 % розчину антисептика декаметоксину та пероральним застосуванням L-аргініну аспартату, що сприяє скороченню тривалості інтоксикаційного синдрому та катаральних змін носоглотки (на 1,3 дні) та загострення (на 2,4 дні), а також уникнути невиправданого використання антибактеріальних препаратів

Ключові слова: інфекційне загострення хронічного бронхіту, етіологічна діагностика, інгаляції декаметоксину, L-аргініну аспартат.

ABSTRACT

O. V. Denysova. Diagnostics and treatment of infectious exacerbation of chronic bronchitis. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Candidate's of medical sciences thesis (doctor of philosophy) in specialty 14.01.27 «Pulmonology» (222 – medicine). – State Establishment «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2019.

The thesis presents theoretical generalization and a brand-new solution to the actual scientific challenges of pulmonology – optimization of diagnostics of infectious exacerbation of chronic bronchitis on the basis of cutting-edge technologies of pathogens identification and increase in treatment efficiency in patients using decamethoxine and L-arginine aspartate.

In furtherance of the purpose and objectives, the study was conducted in several stages. The first stage included clinical and laboratory evaluation of 146 patients with infectious exacerbation of chronic bronchitis (IECB) and a step-wise diagnostic search with the purpose to establish clinical and functional signs of CB exacerbation, its severity, to determine presence of an infectious process, and to carry out etiological diagnostics. By the results of this diagnostic search, an algorithm for diagnosis of IECB was developed. The essence of the algorithm consisted in combination of etiological diagnostics of IECB, clinico-functional and instrumental examination of IECB patients with the employment of modern nonphelometric method for assaying serum C-reactive protein. The patients were examined and treated in the department of technologies for treatment of non-specific lung diseases of the State Establishment «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» mainly in the outpatient conditions. Diagnostics and generation of the

diagnosis were conducted in accordance with current regulatory documents and orders of the Ministry of Health of Ukraine.

In accordance with the developed algorithm for IECB diagnosis, which involves the use of modern immunochromatographic short-term tests («rapid» tests) in combination with molecular biological (polymerase chain reaction (PCR)) and bacterial diagnosis, with the purpose to determine the role of viruses in the development of CB exacerbation, as well as to establish the spectrum of pathogens, 100 patients with infectious exacerbation of chronic bronchitis (IECB) were recruited. Viral pathogens were identified in 44.0% of cases, bacterial pathogens – in 35.0%, and viral-bacterial associations – in 21.0%. Among the viral agents, adenovirus and rhinovirus possessed the highest etiological significance throughout the entire period of observation: each in (24.5 ± 6.1) % of cases, and parainfluenza virus – in (18.4 ± 4.6) %. Influenza viruses A and B were much less common: in (8.2 ± 3.9) % and in (4.1 ± 2.8) % of cases; respiratory syncytial virus: in (6.1 ± 3.4) %, and metapneumovirus: in (8.2 ± 3.9) % of cases. 4 patients were simultaneously identified with 2 and more viral pathogens: 2 patients had a combination of bocavirus and adenovirus, 1 patient – bocavirus and metapneumovirus, and 1 patient – respiratory syncytial virus, influenza virus B and type H3 influenza virus A.

All patients included in the study were split into 3 experimental groups depending on the volume of anti-infectious therapy. The first group included 53 patients. The drug therapy for this group was based on an antibacterial drug in combination with a mucoregulator. The second group included 57 patients. In addition to an antibiotic and a mucolytic, these patients were prescribed with inhalations of decamethoxine (2 ml of 0.02% solution) 2-3 times daily for 5-7 days. The 3rd group included 36 patients who were prescribed with a mucolytic drug only in combination with inhalations of decamethoxine. Depending on the severity of the course of IECB, patients of the 1st and 2nd groups were subdivided into 1.1 and 1.2 subgroups and 2.1 and 2.2 subgroups, respectively. Subgroups 1.2 (9 patients) and 2.2 (12 patients) included patients with a more severe course of IECB, and subgroups

1.1 (44 patients), 2.2 (45 patients) and group 3 (36 patients) – patients with a non-severe course of IECB.

The IECB treatment scheme was optimized by adding inhalations of 0.02 % decamethoxine solution to the conventional IECB treatment scheme. In the course of treatment, a positive dynamics in clinical parameters was observed in all groups of patients. However, on the 3rd – 5th day, a significantly greater number of patients, who received inhalations of decamethoxine as part of the treatment regimen, showed disappearance or reduction in manifestations of respiratory tract infections, intoxication (a significant reduction in number of patients with fever, excessive sweating, headache and muscle pain), clinical signs of inflammation of the upper respiratory tract (hyperemia of mucous membranes and conjunctiva, difficulty in nasal breathing), intensity of coughing, auscultative signs of inflammation of the lower respiratory tract, etc.

Treatment of patients with non-severe course of IECB of viral etiology was optimized by adding inhalations of 0.02 % decamethoxine solution to the mucolytic therapy. This regimen allowed to decrease severity and duration (averagely by 1-2 days) of manifestations of intoxication and catarrhal phenomena, to reduce duration of IECB as a whole by 1.6 days, and to avoid unjustified administration of antibiotics in patients with non-severe course of IECB.

The state of free radical lipid peroxidation (LPO) in patients with IECB was studied. On the basis of the obtained results, a new method of treatment for non-severe IECB of viral etiology was developed. The new method consisted in inhalation of 0.02% decamethoxine solution, administration of a mucolytic, and additional administration of L-arginine aspartate, an amino acid drug product. According to the results of biochemical studies, it was established that in patients with IECB, free radical oxidative reactions became more intense, which could lead to oxidative stress. This was evidenced by a significant increase in blood levels of end products of LPO averagely by 18.0-21.0%, free radical protein oxidation products – by 80.0-86.0% as compared to the control values in donors.

Treatment with the use of L-arginine aspartate per os at a dose of 5 ml (1 g) 4 times daily for 10 days resulted in normalization of the values as compared to the baseline in patients with IECB. As a result of combined therapy (antiseptic and mucolytic), the content of end products of LPO and free radical protein oxidation was reduced by 9.0 % and 53.0%, respectively, as compared to their baseline values. This treatment regimen led to a significant shift towards normalization in activity of antioxidant enzymes: activity of catalase almost reached the control level and remained 11.0% lower than the control level, and activity of SOD at the end of the treatment course remained 14.0% lower as compared to the control.

The derived results suggest that under the influence of this therapy the IECB patients demonstrated positive changes in the state of free radical oxidative systems and antioxidant defense system. As a result, the intensity of oxidative stress decreased, but the indicators characterizing these processes did not return completely to the normal values and some of them were significantly different from the control values. Thus, use of L-arginine aspartate in the compendial dose and regimen as part of combined treatment in patients with IECB allows to markedly prevent a significant pro-oxidant effect of the inflammatory process caused by exacerbation of the disease and to reduce duration of the exacerbation averagely by 2.4 days ($p < 0.05$); intoxication syndrome – averagely by 1.3 days ($p < 0.05$), catarrhal changes in the nasopharyngeal cavity – averagely by 1.3 days ($p < 0.05$), and significantly reduce the intensity of free radical oxidation reactions and increase the activity of antioxidant enzyme systems, that is, to reduce the severity of oxidative stress.

A brand-new method of treatment in patients with suspected or confirmed IECB of viral etiology was developed by supplementing the conventional mucolytic and antibacterial therapy with inhalations of 0.02% decamethoxine solution and oral administration of L-arginine aspartate, which contributed to reduction of duration of the intoxication syndrome, catarrhal changes in the nasopharyngeal cavity (1.3 days) and exacerbation (2.4 days), and enabled to avoid unjustified use of antibiotics.

Key words: infectious exacerbation of chronic bronchitis, etiological diagnostics, inhalation of decamethoxine, L-arginine aspartate.

Список публікацій здобувача за темою дисертації:

1.Ефективність та безпека інгаляційного застосування декаметоксину в лікуванні хворих з інфекційним загостренням хронічного бронхіту / О. Я. Дзюблик, М. І. Гуменюк, Г. Б. Капітан, Н. М. Недлінська, О. В. Денисова // Астма та алергія. 2015. №4. С. 22–28. *Дисертанткою здійснено обстеження хворих, збір та аналіз даних, обробка матеріалу та написання окремих фрагментів статті. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

2.Патогенетичні аспекти лікування вірус індукованого загострення хронічного бронхіту / М. І. Гуменюк, О. Я. Дзюблик, Л. С. Мхітарян, Н. М. Недлінська, В. А. Ячник, О. Б. Кучменко, І. Н. Євстратова, Г. Б. Капітан, О. В. Денисова // Астма та алергія. 2016. №1. С. 27–35. *Дисертанткою здійснено обстеження хворих, збір та аналіз даних. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

3.Дослідження спектру та частоти вірусних збудників при інфекційному загостренні хронічного бронхіту / О. Я. Дзюблик, І. В. Дзюблик, М. І. Гуменюк, Н. М. Недлінська, Г. Б. Капітан, Р. Є. Сухін, О. О. Мухін, Л. В. Чечель, О. В. Кукало, О. В. Денисова, В. А. Ячник, Т. М. Багин // Укр. пульмон. журн. 2016. №3. С. 11–15. *Дисертанткою здійснено обстеження хворих, забір матеріалу, написання окремих фрагментів статті. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

4. Частота і спектр вірусних збудників у хворих з загостренням хронічного бронхіту / О. Я. Дзюблик, С. С. Сімонов, О. В. Денисова, А. С. Свінціцький // Збірка наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2016. С. 431–435. *Дисертанткою здійснено обстеження хворих, збір та аналіз даних.*

5. Денисова, О. В. Алгоритм діагностики інфекційного загострення хронічного бронхіту вірусної етіології / О. В. Денисова // Астма та алергія.

2017. №2. С. 36–43. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі *Index Copernicus*.

6. Якісний склад ліпопротеїдів крові у хворих з запальним процесом нижніх дихальних шляхів як фактор ризику атеросклерозу // О. Я. Дзюблик, М. І. Гуменюк, Л. С. Мхітарян, О. Б. Кучменко, І. Н. Євстратова, Г. Б. Капітан, Н. М. Недлінська, В. А. Ячник, О. В. Денисова // Укр. пульмон. журн. 2017. №3. С. 21–25. Дисертанткою здійснено обстеження хворих, збір та аналіз даних. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі *Index Copernicus*.

7. Денисова. О. В. Оптимизация диагностики и лечения вирус-индуцированного обострения хронического бронхита / Собрание научных материалов VIII съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. Ташкент. 2015. С. 285.

8. Денисова. О. В. Оптимизация диагностики и лечения вирус-индуцированного обострения хронического бронхита / Собрание научных материалов IX конгресса Евро-Азиатского респираторного общества и VII конгресс пульмонологовв Центральной Азии. Ташкент, 2016. С. 64.

9. Алгоритм діагностики інфекційного загострення хронічного бронхіту вірусної етіології. / О. Я. Дзюблик та ін. // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття». Харків, 2015. С. 86.

10. Вплив використання L-аргініну на інтенсивність вільнорадикальних окислювальних процесів у хворих із загостренням хронічного бронхіту / О. Я. Дзюблик та ін. // Матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів «Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє». Харків, 2016. С. 59.

11. Стан вільнорадикальних окислювальних процесів і ферментних антиоксидантних систем у хворих із гострим запальним процесом нижніх дихальних шляхів / О. Я. Дзюблик та ін. // Матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів «Щорічні терапевтичні

читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє». Харків, 2017. С. 85.

12. Ефективність та безпека небулайзерної терапії декаметоксином хворих на гострі негоспітальні інфекції нижніх дихальних шляхів / М. І. Гуменюк та ін. // Матеріали І національного конгресу пульмонологів України. Київ, 2018. С.41.

13. Efficacy of administration of 0.02% solution of decamethoxine via nebulizer in patients with infections exacerbations of COPD [Text] / O. Denysova et al. // Eur. Respir. J. (Abstracts/23d Annual Congress) 2013. Vol. 42, Suppl. 57.

14. Role of viral pathogens in infectious exacerbations of chronic bronchitis [Text] / O. Denysova et al. // Eur. Respir. J. (Abstracts/26th Annual Congress) 2016. Vol. 48, Suppl. 60. P. 74.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	14
Вступ	15
Розділ 1. Огляд літератури	22
1.1. Інфекційне загострення хронічного бронхіту – етіологія, клініка, діагностика і лікування	22
1.2. Роль вірусних етіопатогенів при загостренні хронічного бронхіту	26
1.3. Діагностика інфекційного загострення хронічного бронхіту	31
1.4. Роль С-реактивного білка при загостренні хронічного бронхіту	38
1.5. Лікування інфекційного загострення хронічного бронхіту	40
Розділ 2. Матеріали і методи дослідження	50
2.1. Загальна характеристика хворих	50
2.2. Методи досліджень	60
2.3. Медикаментозна терапія	72
Розділ 3. Алгоритм діагностики інфекційного загострення хронічного бронхіту вірусної етіології	75
Розділ 4. Спектр вірусних та бактеріальних збудників у хворих із інфекційним загостренням хронічного бронхіту	84
Розділ 5. Ефективність та безпека інгаляційного застосування антисептичного препарату декаметоксин та амінокислотного препарату L-аргініну аспартат при інфекційному загостренні хронічного бронхіту	91
Аналіз і узагальнення результатів дослідження	119
Висновки	133
Практичні рекомендації	135
Список використаних джерел	136
Додаток А	152
Додаток В	156

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ТА ТЕРМІНІВ

ВРПОЛ	вільнорадикальне перекисне окислення ліпідів,
ГРВІ	гострі респіраторні вірусні інфекції,
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота,
ІЗ ХБ	інфекційне загострення хронічного бронхіту,
ІХА	імунохроматографічний аналіз,
ІФА	імуноферментний аналіз,
МДА	малоновий діальдегід,
МПО	мієлопероксидаза,
МФА	метод флуоресціюючих антитіл,
НАМН	Національна академія медичних наук,
НІФП	Національний інститут фтизіатрії і пульмонології,
НМАПО	Національна медична академія післядипломної освіти,
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція,
СРБ	С-реактивний білок,
РС-вірус	респіраторно-синцитіальний вірус,
ФЗД	функція зовнішнього дихання,
ХБ	хронічний бронхіт,
n	кількість спостережень,
NO	оксид азоту,
РЛА	реакція латекс-аглютинації,
РІА	радіо-іmunний аналіз,
РНК	рибонуклеїнова кислота,
ПОЛ	перекисне окислення ліпідів,
СОД	супероксиддисмутаза

ВСТУП

Актуальність теми. Хронічний бронхіт є однією з найбільш розповсюджених патологій органів дихання. За останні роки згідно різних джерел в структурі неспецифічних захворювань легень ХБ складає від 30,0 до 60,0 %, а захворюваність на ХБ – від 10,0 до 20,0 % дорослого населення [1–4]. В Україні поширеність ХБ у 2015 р. склала 2658,7 на 100 тис дорослого населення, а захворюваність – 164,4 на 100 тис населення [5]. Ця хвороба уражає найбільш працездатну частину населення – осіб віком від 20 до 40 років, тому завдає значних матеріальних та соціальних збитків, пов'язаних не тільки з витратами на лікування, але із втратою працездатності. Саме ця недуга є однією з провідних причин тимчасової втрати працездатності, спричиняючи вагомі економічні втрати суспільства.

Характерною рисою перебігу ХБ та однією із найбільш частих причин звернення пацієнтів за медичною допомогою є виникнення загострень цієї недуги [6–9]. Встановлено, що пацієнти з ХБ в середньому переносять від одного до чотирьох і більше загострень протягом року, причому їх частота з віком може прогресивно збільшуватися [10–13]. Саме частота загострень ХБ є одним із найбільш важливих факторів, що зумовлюють якість життя хворих [8–14].

При всьому розмаїтті провокуючих факторів саме інфекцію верхніх дихальних шляхів розглядають як основну причину загострення ХБ, яка за даними більшості авторів складає 60,0–80,0 % випадків усіх загострень [15–17]. Найбільш значущими патогенами у виникненні інфекційного загострення (ІЗ) ХБ є бактеріальні збудники – 40,0–50,0 %. Серед них провідне місце належить *H. influenzae* (30,0–50,0 % випадків), *S. pneumoniae* (14,0–30,0 %), *M. catarrhalis* (15,0–17,0 %) [16–20].

Останнім часом все більше уваги привертає роль вірусної інфекції у загостренні ХБ. Вважається, що 15,0–40,0 % випадків ІЗ ХБ зумовлені вірусними або вірусно-бактеріальними етіопатогенами [21–25].

На сьогодні описано біля 200 видів вірусів, здатних викликати захворювання дихальних шляхів – гостру респіраторну вірусну інфекцію (ГРВІ). Серед «респіраторних» вірусів найбільш значущими є віруси роду *Rhinoviridae*, респіраторно-синцитіальний вірус (РС-вірус), коронавірус, аденовірус, вірус грипу і парагрипу [21–25].

На ГРВІ щорічно хворіє величезна кількість людей в усьому світі, принаймні це складає не менше половини від усіх пацієнтів з гострими респіраторними захворюваннями [26, 27]. Встановлений прямий зв'язок загострення ХБ із ГРВІ. Відмічають кореляцію між сезонними підйомами захворюваності на ГРВІ і частотою госпіталізації в зв'язку із загостренням ХБ [3, 6, 7, 11, 13].

Респіраторні віруси, перш за все риновірус і РС-вірус, можуть викликати або посилити запальний процес в дихальних шляхах внаслідок безпосередньої альтерації епітелію бронхів, а також шляхом виділення ефекторними клітинами (еозинофілами, лімфоцитами) ряду прозапальних медіаторів – цитокінів та хемокінів (інтерлейкінів, лейкотриєнів, фактору активації тромбоцитів, туморнекротизуючого фактору α , гістаміну, нейтрофільних протеаз та ін.), що призводить до подальшого порушення епітелію бронхів, посилення запальної реакції та розвитку легеневої недостатності [21, 24, 25, 28–30]. Одним із важливих факторів патогенного впливу ГРВІ є погіршення мукоциліарного кліренсу, а також пригнічення фагоцитарної активності альвеолярних макрофагів [31–33]. Це створює умови для приєднання бактеріальної інфекції й формування вірусно-бактеріальних асоціацій. Найчастіше при ГРВІ виявляється інфікування *M. pneumoniae* та *S. pneumoniae*, що приводить до більш тяжкого перебігу загострення ХБ [21–25].

З'ясування ролі мікрофлори, яка колонізує дихальні шляхи хворих на ХБ, у виникненні загострень хвороби має важливе значення й допоможе вдосконалити методи лікування загострення хвороби та покращити якість життя хворих.

Незважаючи на доведену роль інфекційного процесу, зокрема вірусної етіології, в розвитку та перебігу ХБ [21–25] питання діагностики, лікування та профілактики вірус-індукованого загострення ХБ остаточно не вирішені. Значною мірою це пов'язане з великою кількістю відомих респіраторних вірусів, труднощами їх етіологічної діагностики, особливостями патогенезу вірусної інфекції (внутрішньоклітинна реплікація вірусів та необхідність проведення адекватного етіотропного лікування перш за все на початку захворювання), обмеженим арсеналом протівірусних препаратів та вакцин з доведеною клінічною ефективністю проти респіраторних збудників тощо [26, 34–36].

Таким чином, проблема вірус-індукованого загострення ХБ залишається надзвичайно актуальною, що вимагає подальшого вивчення ролі вірусних збудників у перебігу ХБ та розробки оптимальних алгоритмів діагностики, лікування і профілактики інфекційного загострення цієї недуги. Все це, і перш за все теперішній стан дослідження проблеми ІЗ ХБ, обумовило актуальність вивчення вищенаведених питань, визначило мету, задачі і предмет даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація є фрагментом науково-дослідної планової роботи Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» «Вивчити роль вірусних збудників у перебігу хронічного бронхіту для оптимізації діагностики, лікування та профілактики загострення цієї недуги» (шифр теми А14.01, № держреєстрації 0114U001022).

Мета дослідження – оптимізувати етіологічну діагностику інфекційного загострення хронічного бронхіту на основі сучасних технологій ідентифікації збудників та підвищити ефективність лікування хворих із цією недугою шляхом використання антисептика декаметоксину і L-аргініну аспартату.

Завдання дослідження:

1. Розробити алгоритм етіологічної діагностики інфекційного загострення хронічного бронхіту.
2. Вивчити спектр збудників та частоту виникнення вірус-індукованого загострення ХБ.
3. Оптимізувати комплексне лікування хворих з інфекційним загостренням ХБ шляхом використання декаметоксину та визначити його ефективність.
4. Обґрунтувати доцільність використання в комплексному лікуванні хворих із інфекційним загостренням ХБ амінокислотного препарату L-аргініну аспартату.

Об'єкт дослідження: Інфекційне загострення хронічного бронхіту.

Предмет дослідження: вірусні і бактеріальні збудники ІЗ ХБ, діагностичні підходи, клінічна ефективність та безпека інгаляційного застосування антисептика з віруліцидною дією декаметоксину 0,02 % розчину і амінокислотного препарату L-аргініну аспартат у хворих з інфекційним загостренням хронічного бронхіту.

Методи дослідження: комплексне клінічне і лабораторне обстеження (опитування, огляд пацієнтів, анамнез, загальний аналізи крові, сечі, біохімічне дослідження крові), функціональне обстеження (електрокардіограма, спірометрія); молекулярно-біологічні з використанням мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу для ідентифікації бактеріальних і вірусних патогенів, швидкі тести на основі імунохроматографічного аналізу та статистичні дослідження (параметричні та непараметричні методи варіаційної статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента-Фішера, Уїлкоксона-Уїтні).

Наукова новизна отриманих результатів

Розроблено алгоритм етіологічної діагностики ІЗ ХБ, що забезпечує оптимальний вибір молекулярно-генетичних методів, швидких ІХА-тестів та

визначення рівня С-реактивного протеїну плазми крові, і дозволяє протягом 1 доби встановити етіологію загострення ХБ.

Доповнено наукові дані щодо спектру збудників ІЗ ХБ: у 44,0 % випадків ідентифіковані вірусні збудники, у 35,0 % – бактеріальні, у 21,0 % – вірусно-бактеріальні асоціації. Найбільшу етіологічну значущість серед вірусних збудників мають аденовірус та риновірус (у 24,5 % випадків кожний), вірус парагрипу (у 18,4 %), серед бактеріальних етіопатогенів – *S. pneumoniae* (у 34,6 %), *H. influenzae* (у 30,8 %) та *M. catarrhalis* (у 15,4 %).

Вперше науково обгрунтовано застосування інгаляцій 0,02 % декаметоксину у хворих з ІЗ ХБ, що дозволяє зменшити вираженість та тривалість (в середньому на 1–2 дні) проявів інтоксикації та катаральних явищ, скоротити на 1,6 дня тривалість ІЗ ХБ в цілому, а також уникнути невиправданого призначення антибактеріальних препаратів.

Отримано нові наукові дані про стан вільнорадикального перекисного окислення ліпідів у хворих з ІЗ ХБ та на основі отриманих результатів розроблено новий спосіб лікування хворих із нетяжким ІЗ ХБ вірусної етіології, який полягає у призначенні 0,02 % розчину декаметоксину інгаляційно, муколітика та додатково – амінокислотного препарату L-аргініну аспартату, що дозволяє за рахунок достовірних позитивних змін активності вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (зменшення вираженості оксидантного стресу) скоротити (в середньому на 1,3 дні) тривалість інтоксикаційного синдрому і катаральних змін носоглотки, зменшити термін загострення на 2,4 дні.

Практичне значення отриманих результатів

Враховуючи етіологічну значущість вірусів в загостренні хронічного бронхіту встановлена необхідність проведення вірусологічної діагностики інфекційного загострення хронічного бронхіту із використанням «швидких» тестів у період сезонного підйому захворюваності ГРВІ.

Розроблено новий спосіб лікування пацієнтів із ймовірною або підтвердженою вірусною етіологією загострення хронічного бронхіту шляхом

доповнення традиційної муколітичної і антибактеріальної терапії інгаляційним застосуванням антисептика 0,02 % розчину декаметоксину та пероральним застосуванням L-аргініну аспартату, що сприяє скороченню тривалості інтоксикаційного синдрому та катаральних змін носоглотки (на 1,3 дні) та загострення (на 2,4 дні), а також уникнути невиправданого використання антибактеріальних препаратів (Патент України на корисну модель № 06500, опубл. 12.01.2016).

Впровадження результатів дослідження в практику

Результати дослідження впроваджені в практику роботи центру пульмонології, алергології та клінічної імунології Клінічної лікарні «Феофанія», Львівського регіонального фтизіопульмонологічного клінічного лікувально-діагностичного центру, терапевтичного відділення комунального закладу «Дніпропетровська шоста міська клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради».

За результатами дисертаційної роботи розроблені та опубліковані 3 інформаційні листи: «Схема діагностики інфекційного загострення хронічного бронхіту вірусної етіології» (Київ, 2015 р.), «Схема лікування хворих із інфекційним загостренням хронічного бронхіту вірусної етіології» (Київ, 2015 р.), «Спосіб лікування хворих із інфекційним загостренням хронічного бронхіту вірусної етіології» (Київ, 2016 р.).

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

Апробація результатів роботи. Основні положення роботи доповідались на VIII з'їзді фтизіатрів і пульмонологів Узбекистану (м. Ташкент, 2015 р.), IX конгрес Євро-Азіатської респіраторної спілки та VII конгрес пульмонологів Центральної Азії (м. Ташкент, 2016 р.), на XXIII

конгресі Європейського респіраторного товариства (м. Барселона, 2013 р.), на XXVI конгресі Європейського респіраторного товариства (м. Лондон, 2016 р.), на науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття» (м. Харків, 2015 р.), на науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє» (м. Харків, 2016 р.), на науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та не медикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє» (м. Харків, 2017 р.), на I Національному конгресі пульмонологів України (м. Київ, 2018 р.).

Публікації. Публікації. За темою дисертації опубліковано 14 наукових праць, в тому числі 6 статей у провідних фахових журналах, рекомендованих Міністерством освіти і науки України та зареєстрованих в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus. Опубліковано 8 тез доповідей у матеріалах з'їзду, конгресів і науково-практичних конференцій. Ці роботи повністю відображають основні положення і матеріали дисертації.

Обсяг і структура дисертаційної роботи

Дисертаційна робота викладена на 163 сторінках друкованого тексту, містить 10 таблиць та 13 рисунків. Складається із вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який нараховує 145 найменувань, із них 68 іноземних.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Інфекційне загострення хронічного бронхіту – етіологія, клініка, діагностика і лікування.

Відповідно до сучасних уявлень, хронічний бронхіт – це хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, що супроводжується підвищеною продукцією мокротиння, зміною його фізико-хімічних властивостей та проявляється хронічним кашлем, що триває 3 місяці на рік упродовж останніх 2 років [33, 65, 68].

В Україні, за даними офіційної статистики, серед хвороб органів дихання у дорослого населення першість належить хронічному бронхіту. Порівняно з 2014 роком у 2015 році поширеність зменшилась на 1,4 % або з 2697,6 випадків до 2658,7 випадків на 100 тис дорослого населення [54]. Найбільший показник поширеності ХБ лишається у Херсонській області 6744,9 та у м. Києві – 4618,4 на 100 тис дорослого населення. У попередні роки найбільша поширеність ХБ спостерігалась у цих же областях. Захворюваність ХБ у 2015 році у порівнянні з 2014 роком, зменшилась на 4,9 % (від 172,8 до 164,4 на 100 тис дорослого населення).

За даними літературних джерел, висока поширеність ХБ характерна також і для Північної Америки (США 4,45 %) та Європи – 5,4 % [88, 106, 110, 142].

У відповідності до загальноприйнятих критеріїв ВООЗ, основними клінічними проявами хронічного бронхіту є ознаки мукоциліарної недостатності – кашель та виділення мокроти, переважно зранку [3, 29, 47]. Кашель та виділення мокроти – це типові і яскраві симптоми хронічного бронхіту [64, 66, 67]. Хоча кашель, це захисний рефлекс, однак свою захисну функцію він може виконувати тільки при певних реологічних властивостях мокроти. Утворення бронхіального секрету – одна з обов'язкових умов нормального функціонування бронхіального дерева. Запалення слизової

оболонки бронхіального дерева при хронічному бронхіті супроводжується компенсаторним збільшенням слизеутворення у відповідь на тривале подразнення [47, 93, 121, 133]. Змінюється і склад трахеобронхіального секрету: зменшується вміст води і підвищується вміст муцинів, що призводить до збільшення в'язкості мокротиння. Збільшення в'язкості слизу призводить до зниження ефективності мукоциліарного кліренсу. Також збільшення в'язкості сприяє адгезії патогенних мікроорганізмів до слизової бронхів, що створює сприятливі умови для розмноження і персистенції інфекції [47, 116, 133, 144]. Таким чином для хронічного бронхіту є характерними зміна реологічних властивостей мокроти і зниження мукоциліарного кліренсу. Якщо перистальтичні рухи дрібних бронхів і діяльність миготливого епітелію великих бронхів не забезпечують необхідного дренажу, розвивається кашель, фізіологічна роль якого полягає в очищенні дихальних шляхів від чужорідних речовин, що потрапили ззовні або утворились ендогенно. Отже кашель, це захисний рефлекс, спрямований на відновлення прохідності дихальних шляхів [47, 121, 144].

Загострення хронічного бронхіту характеризується збільшенням кількості мокроти, періодом нестійкої функції легень з погіршенням повітряного потоку та іншими симптомами. Встановлено, що пацієнти з хронічним бронхітом в середньому мають від одного до чотирьох і більше загострень упродовж року, причому їх частота з віком може прогресивно збільшуватись [29, 68, 79, 80]. Саме частота загострень є одним із факторів, що зумовлюють якість життя хворих [97, 101, 103, 105].

Класифікація хронічного бронхіту

Класифікація хронічного бронхіту передбачає виділення ступеню тяжкості, фази захворювання та ускладнення хвороби.

Ступінь тяжкості: тяжкий перебіг хронічного бронхіту і нетяжкий перебіг хронічного бронхіту.

Фази перебігу: загострення хронічного бронхіту і ремісії.

Крім того, виділяють наступні форми хронічного бронхіту з урахуванням характеру запального процесу та характеру мокроти: катаральний, катарально-гнійний і гнійний.

В класифікацію також включені форми, що рідко зустрічаються – геморагічний та фібринозний ХБ.

За характером перебігу ХБ можна розподілити на той, що перебігає без обструкції, і з обструкцією дихальних шляхів. За рівнем ураження бронхів – з переважним ураженням великих (проксимальних відділів бронхів) або дрібних (дистальних відділів бронхів).

Найбільш часто виснажливі загострення ХБ виникають в зимові місяці [117]. Ці загострення є рекурентними епізодами погіршення респіраторних симптомів, які призводять до подальшого зниження функції легень, погіршення якості життя пацієнта та збільшення економічних витрат хворого (відвідувань лікаря, госпіталізації, необхідність в додаткових лікарських засобах та ін.). Багато хворих, що потребують госпіталізації з приводу загострень хронічного бронхіту з тяжким перебігом потребують повторної госпіталізації з приводу стійких симптомів [79, 97, 101, 103, 133].

Етіологія загострення хронічного бронхіту

Основні причини загострення хронічного бронхіту включають:

- бактеріальну інфекцію;
- гостру респіраторну вірусну інфекцію;
- екологічні фактори (забруднення повітря, сигаретний дим, пил і т. ін.).

Етіологія інфекційних загострень (бактеріального та вірусного) хронічного бронхіту вивчена добре, проте епідеміологічні дослідження постійно додають нової інформації [117, 122, 126]. Певні відмінності у частоті виявлення того чи іншого збудника в різних дослідженнях пов'язані з деякими географічними особливостями, неоднорідністю досліджуваних груп за віком, тяжкістю процесу, наявністю супутніх захворювань та інших факторів. В досить значному відсотку випадків (більш ніж 50 %) виявити збудник не вдається, що може бути пов'язано з недосконалістю мікробіологічних методів

діагностики. До факторів, що зменшують вірогідність ідентифікації патогенну відносять похилий вік хворого, супутні захворювання серцево-судинної системи, нирок. Етіологічним чинником розвитку ІЗ ХБ можуть бути декілька патогенів одночасно: зустрічаються як бактеріальні, так і вірусно-бактеріальні асоціації збудників [117].

При бактеріальних загостреннях хронічного бронхіту, бактерії присутні в мокроті у великій кількості. Інфекційна природа є причиною 80 % ІЗ ХБ, з яких бактеріальні агенти складають 40–50 % випадків [91, 92, 98, 99, 107, 112, 119, 122, 126, 130]. Причому близько 1/3 бактеріальних загострень є вторинними після вірусних або мікоплазменних інфекцій [90, 94, 113, 117]. Незважаючи на деякі географічні особливості в поширеності конкретних бактеріальних збудників, найбільш поширеними бактеріями, що виділені з мокроти хворих з ІЗ ХБ:

- *Hemophilus influenzae*;
- *Streptococcus pneumoniae*;
- *Moraxella catarrhalis*.

Вірусні патогени посідають одне із провідних місць в структурі збудників ІЗ ХБ, вони є причиною у 40 % випадків ІЗ ХБ, і включають в себе:

- віруси грипу А та В;
- риновіруси;
- вірус парагрипу;
- коронавірус.

Необхідно зауважити, що в періоди спалахів гострих респіраторних вірусних інфекцій та грипу висока вірогідність первинно вірусного загострення ХБ [117].

З інших неінфекційних причини загострень найбільше значення мають:

- застійна серцева недостатність;
- легенева емболія;
- недостатня оксигенація;
- лікарські засоби (наприклад, наркотичні).

При загостренні хронічного бронхіту інфекційної природи, найбільш поширеними бактеріальними збудниками є: пневмокок, гемофільна паличка і *Moraxella catarrhalis*. Синьогнійна паличка та інші грамнегативні бактерії частіше зустрічаються у пацієнтів, які мають серйозні загострення, що супроводжуються зниженням ОФВ₁ до 35 % або менше. Комбінована інфекція, викликана асоціацією кількох патогенів спостерігається в невеликому відсотку випадків загострення хронічного бронхіту.

1.2. Роль вірусних етіопатогенів при загостренні хронічного бронхіту.

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) щорічно вражають значну кількість людей в усьому світі. За даними ряду дослідників частота цих інфекцій складає не менше половини усіх випадків гострих захворювань [39, 45, 50, 59, 100, 114, 117]. Вірусні інфекції дихальних шляхів супроводжуються виникненням симптомів застуди, зокрема і з боку респіраторного тракту, причому більш тяжкої у порівнянні із захворюваннями невірусної етіології [17, 39, 45, 79, 97, 117]. Крім того, кожна людина протягом одного року декілька разів хворіє на ГРВІ, тож стає зрозумілою роль та значення цієї недуги у виникненні загострень хронічного бронхіту [12, 50].

Існує пряма кореляційна залежність між сезонним підйомом захворюваності на ГРВІ і частотою звернень у зв'язку із загостренням ХБ. Ймовірно, що у певну пору року виникають піки захворюваності обумовлені різними вірусними інфекціями [117].

Вірусна інфекція не тільки викликає загострення ХБ, але й значно ускладнює та пролонгує його перебіг [29, 97, 101, 103, 117, 133].

ГРВІ залишаються неконтрольованими інфекціями, що пов'язано з широким спектром збудників, їх високою контагіозністю, відсутністю для більшості з них вакцинопрофілактики та етіотропної терапії [4, 14, 97].

В основу сучасної класифікації вірусів покладено характерний для даного вірусу тип нуклеїнової кислоти, наявність чи відсутність суперкапсиду (зовнішньої оболонки), позитивність чи негативність геному, механізм реплікації. Віруси людини та тварин включають 17 родин, 8 із них складають

патогенні респіраторні віруси, які здатні викликати захворювання дихальних шляхів. Нині описані понад 200 таких вірусів [39].

Перші дослідження щодо визначення наявності вірусів при захворюваннях верхніх дихальних шляхів були проведені більш ніж 40 років тому назад. Однак, через обмежену чутливість тогочасних методів діагностики, частота виявлення вірусних агентів була низькою (в межах від 14 до 49 %) [39, 45].

У 90-х роках ХХ століття розвиток методів діагностики на молекулярному рівні сприяв підвищенню ефективності виявлення респіраторних вірусів. В подальших епідеміологічних дослідженнях застосовували поєднання високочутливих та високоспецифічних молекулярних методів, таких, як полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), поряд із традиційними методами дослідження – культуральним та серологічним, що дало змогу наочно продемонструвати зв'язок між вірусними інфекціями і загостреннями хронічних захворювань нижніх дихальних шляхів у дітей та дорослих [15, 20, 31, 39, 45, 52, 57].

Враховуючи данні чисельних вірусологічних досліджень, провідну роль у виникненні загострення хронічних захворювань нижніх дихальних шляхів відіграють риновіруси. На даний момент широко досліджені 2 групи риновірусу – тип А та В. Останнім часом виявлений риновірус типу С [39, 84, 111, 118, 124, 134, 141]. Згідно даних останніх досліджень близько 16–28 % риновірусів, які виявлені у людей, належить до цього типу [124, 134, 141]. Значення та роль цього вірусу продовжують вивчати. Він є найбільш поширеним, але ко-інфекція з іншими вірусами також має місце [124, 134].

До недавнього часу, незважаючи на досягнення в ідентифікації вірусів, істотна частина інфекцій органів дихання залишалася етіологічно невстановленою [15, 45]. Завдяки сучасним досягненням вірусології в галузі молекулярно-генетичних технологій та геномній ампліфікації нуклеїнових кислот (НК) протягом останніх років були ідентифіковані нові, раніше невідомі збудники респіраторних інфекцій, такі як метапневмовірус, коронавіруси

людини NL63, HKU1 та Урбані (SARS-коронавірус), поліомавіруси Ki і WU та новий парвовірус, що отримав назву бокавірусу людини [15, 20, 31, 39, 45, 52, 57].

Результати ретроспективних серологічних досліджень сироваток крові хворих на ГРВІ дозволили встановити, що бокавірус циркулює в популяції людей, принаймні, більше 10 років, а метапневмовірус – більше 50 [39, 45]. Причини такого пізнього відкриття даних вірусів полягають в особливих, складних умовах їх культивування [15, 39, 45, 52, 100, 114]. Ці віруси вперше були виділені в Нідерландах і Швеції зі змивів слизової оболонки носоглотки дітей з ГРВІ невстановленої етіології. Згодом вони були виявлені у людей різного віку на всіх континентах Землі. В даний час багато зарубіжних дослідників розглядають метапневмовірус і бокавірус в якості одних з найбільш значущих вірусних патогенів в структурі дитячої захворюваності ГРВІ з ураженням нижніх дихальних шляхів. Разом з тим О. Schildgen та J. Lindner вказують, що дані інфекційні агенти не обмежуються патологією респіраторного тракту: метапневмовірус здатний проникати в центральну нервову систему та спричинювати розвиток тяжкого енцефаліту [39, 45, 52], а ДНК бокавірусу була виявлена в крові, калі, сечі та рідині із середнього вуха, що засвідчує його здатність викликати системну інфекцію [39].

Бокавірус людини віднесений до родини *Parvoviridae* оскільки є ДНК-вмісним вірусом простої будови, які досить поширені у біосфері. Розміри парвовірусів такі малі, що це висвітлено у назві родини (від лат. *parvum* – маленький). Розмір бокавірусу 18–26 нм і він не має суперкапсидної оболонки. Проста будова бокавірусу забезпечує їм надзвичайно високу стійкість у навколишньому середовищі до дії різних фізико-хімічних чинників та органічних розчинників. За межами організму людини в навколишньому середовищі бокавірус здатен тривало, протягом багатьох місяців, зберігати свою інфекційну активність [85, 97]. Цей новий вірус у всьому світі стали пов'язувати із захворюваннями верхніх та нижніх дихальних шляхів у дорослих та дітей. Можна стверджувати, що на сьогодні бокавірус 1 типу поширений в 28

країнах світу на 5 континентах. Встановлено, що в етіологічній структурі ГРВІ населення Європи цей патоген займає одне з перших місць. Так, за даними літератури, захворювання, що викликані бокавірус 1 типу, посідають друге місце за частотою після респіраторно-синцитіальної інфекції. У Франції та в Іспанії в етіологічній структурі гострих респіраторних захворювань за останні 2–3 роки бокавірус 1 типу поступається лише респіраторно-синцитіальному вірусу та риновірусу. У Фінляндії бокавірус 1 типу посідає четверте місце після риновірусу, ентеровірусу та респіраторно-синцитіального вірусу. Бокавірус виявляють у дітей та дорослих різного віку (від 10 діб до 71 року) [39, 45, 50].

Через те, що бокавірус був ідентифікований та визнаний як новий збудник не так давно, епідеміологічні та клінічні прояви захворювань, пов'язаних з цим вірусом стають зрозумілими тільки зараз. На разі нові повідомлення про виявлення бокавірусу в матеріалах від хворих на ГРВІ або гостру кишкову інфекцію різних вікових груп надходять із Франції, Австралії, Японії, Італії, Ізраїлю, Іспанії, Німеччини, Індії та Росії. При цьому, рівні захворюваності людей на бокавірусну інфекцію в цих країнах коливаються в досить широких межах, а їх клінічні прояви характеризуються значним розмаїттям. Заслуговує на увагу і той факт, бокавірус дуже часто зустрічаються разом з іншими патогенами бактеріальної або вірусної природи. Є повідомлення про те, що досить часто бокавірус 1 типу виявляють одночасно з ентеровірусом, риновірусом, респіраторно-синцитіальним вірусом, вірусами парагрипу та грипу, респіраторним аденовірусом та коронавірусом людини, метапневмовірусом [39, 45, 59, 114, 117].

Після відкриття в 2005 р. Алландером бокавірусу 1 типу були опубліковані результати більше 60 досліджень щодо ролі цього вірусу у виникненні та розвитку захворювань бронхолегеневої системи у дітей та дорослих. Більшість пацієнтів, що приймали участь у цих дослідженнях, мали симптоми захворювань верхніх дихальних шляхів, у тому числі кашель (78,9 % випадків), гарячку (67,1 %) і нежить (66,2 %). Фарингіт і висипання

зустрічалися рідко – у 11–13 % випадків. Крім того, пацієнти як правило, скаржилися на біль у вусі [70, 103, 125, 130].

При вивченні бокавірусу 1 типу A. Manning та співдослідники виявляли його у дітей із ГРВІ, бронхіолітом, загостренням БА, ринофарингітом, ларинготрахеїтом, гострим бронхітом [103]. Утруднене дихання спостерігали у більш ніж 50 % дітей, у яких бокавірус 1 типу був визнаний в якості єдиного збудника захворювання. Найчастіше основними клінічними проявами респіраторної бокавірусної інфекції були підвищення температури тіла (від 37,5 до 40,2 °C), фарингіт, ринорея тривалістю від 2 до 23 діб, утруднене дихання та кашель. Важливо підкреслити, що на сьогоднішній день, не описано жодного смертельного випадку пов'язаного з бокавірусом 1 типу [103, 130]. Більшість позитивних результатів щодо наявності бокавірусу 1 типу отримали при дослідженні біоматеріалів дітей переважно у віці до 5 років. Оцінюючи вікові особливості поширення бокавірусної інфекції серед дітей важливо відмітити велику кількість серопозитивних дітей у віці до 2 місяців, що пов'язано з можливістю вертикальної передачі материнських антитіл [103]. Встановлено, що подальше зниження частки інфікованих дітей спостерігається протягом перших 4–6 міс. життя і це, ймовірно, свідчить про зменшення титру материнських антитіл класу IgG в організмі дитини. Низький відсоток антитіл до бокавірусу у дітей віком від 6 до 12 міс. корелює з даними популяційних досліджень, які показують, що діти у цьому віці мають більш високий ризик виникнення бокавірусної інфекції. У 5-річному віці більшість дітей вже зустрічались із вірусом, перехворіли і мають антитіла проти бокавірусу 1 типу та інших респіраторних вірусів, таких як респіраторно-синтиціальний вірус, риновірус та віруси грипу [129, 130].

Для бокавірусної інфекції (бокавірус 1 типу) характерна сезонність. Сезонний підйом захворюваності на бокавірусну інфекцію, зумовлену бокавірусом 1 типу, у Північній півкулі відбувається на початку зими. В ряді проведених досліджень встановили, що у госпіталізованих із захворюваннями бронхолегеневої системи дітей віком менше 5 років бокавірус 1 типу викликав

спорадичну захворюваність протягом року, при цьому пік захворюваності припадав на грудень місяць. Проте є поодинокі роботи, дані яких вказують на збільшення частоти спричиненої бокавірусом 1 типу інфекції протягом весни і навіть з травня по липень місяць або зовсім спростовують існування очевидної сезонності [35, 39, 55, 78].

Механізми передачі бокавірусу остаточно не визначені. Більшість дослідників схиляються до думки, що основним механізмом передачі інфекції є повітряно-крапельний, в якості резервного може виступати фекально-оральний шлях.

Тож чотири типи бокавірусу людини відтепер визнаються як фактори, які можуть провокувати загострення хронічних респіраторних захворювань, однак їх роль при загостренні ХБ залишається не визначеною.

Епідеміологічні та клінічні дослідження цих інфекцій в нашій країні тільки починаються [Дзюблик І. В. та співавт., 2011].

1.3. Діагностика інфекційного загострення хронічного бронхіту

Хронічний бронхіт розвивається поступово, його прогресування залежить від частоти загострень [33, 36, 65, 66, 116]. Протягом декількох років пацієнт звертається до лікаря зі скаргами на покашлювання та тривалий кашель з виділенням мокротиння вже після розрішення чергової простуди [29, 30, 97, 101, 117, 122].

Аналізуючи дані літературних джерел за останні роки можна дійти висновку, що обстеження хворих на ІЗ ХБ складне і недостатньо стандартизоване [65]. На сьогоднішній день відсутні міжнародні та національні протоколи з рекомендаціями щодо алгоритму діагностики ІЗ ХБ.

Інфекційний (вірусний) характер захворювання в загальній терапевтичній практиці встановлюють, як правило, за наявності у хворого клінічних проявів гострого інфекційного процесу дихальних шляхів (гострої респіраторної вірусної інфекції), який діагностують за клінічними ознаками: підвищенням температури тіла, симптомами інтоксикації та катаральними

змінами в носоглотці. Однак ці симптоми не є специфічними [33, 64, 65, 117, 133].

Загострення ХБ можна класифікувати залежно від появи гнійності мокротиння, збільшення об'єму мокротиння і появи або посилення задишки. Ця класифікація була вперше запропонована Anthonisen з співавторами в 1987 році і мала на меті виявлення пацієнтів, які найбільше виграють від застосування антибіотиків, ґрунтуючись на наявних клінічних симптомах [3, 29, 33, 64, 67, 68, 116, 117].

- Тип I загострення визначається, коли у пацієнта в наявності усі три з вище перелічених симптомів.
- Тип II загострення визначається, коли у пацієнта в наявності два з цих симптомів.
- Тип III загострення визначається, коли пацієнт має тільки один з перерахованих вище симптомів.

У 1998 році Seemungal і колеги запропонували великі і малі критерії для визначення загострення:

- до великих критеріїв належать всі три симптоми, запропоновані Anthonisen, це поява або посилення задишки, збільшення кількості мокротиння, гнійний характер мокротиння;
- малі критерії включають в себе наявність хрипів, біль у горлі, кашель і симптоми звичайної застуди, такі як закладеність носа або розбитість, катаральні зміни в носоглотці;

За класифікацією Seemungal загострення ХБ визначається коли наявні два з великих критеріїв, або одного великого і одного малого критерію протягом щонайменше двох послідовних днів.

На теперішній час питання етіологічної верифікації природи загострення ХБ не висвітлені належним чином. Значною мірою це пов'язано з великою кількістю встановлених респіраторних вірусів (більш 200 видів), труднощами їх етіологічної діагностики, особливостями патогенезу вірусної інфекції (внутрішньоклітинна реплікація вірусів та необхідність проведення адекватного

етіотропного лікування перш за все на початку захворювання), а також обмеженим арсеналом противірусних препаратів та вакцин з доведеною клінічною ефективністю у відношенні до респіраторних збудників, тощо [4, 14, 15, 39, 97, 100]. Тому удосконалення алгоритму діагностики вірус-індукованого загострення ХБ з визначенням ролі окремих інфекційних збудників у його виникненні, зокрема встановлення частоти та спектру вірусних етіопатогенів залишаються надзвичайно актуальними.

Для встановлення етіології ІЗ ХБ в лабораторній діагностиці застосовується декілька підходів – мікробіологічний, імунологічний і генетичний.

Лабораторна діагностика вірусних збудників складається із класичних мікробіологічних методів виділення збудників у біологічному матеріалі (культури клітин, курячих ембріонах, організмі тварин) з їх ідентифікацією [31, 35, 39]. Серед найбільших недоліків такого підходу є низька частота виявлення збудника з клінічного матеріалу хворого [31, 39, 57]. Це пов'язане з факторами, які залежать від хворого (якість матеріалу, тривалість захворювання, застосування противірусних препаратів на до госпітального етапі), медичного персоналу (якість взяття матеріалу, його збереження та транспортування в лабораторію) та лабораторії (кваліфікація працівників, наявність поживних середовищ, реактивів). Крім того, культуральний метод визначення вірусних збудників займає тривалий час, що робить його застосування недоцільним в загальній медичній практиці. Класичні методи ідентифікації вірусів потребують певного часу, між тим, практична медицина вимагає визначення етіологічного патогену хвороби в найбільш короткий термін [39].

В останні роки все частіше застосовують імунологічний підхід, що дозволяє виявити специфічні антитіла класів IgM, IgG, IgA, антигени мікроорганізмів та специфічну клітинну відповідь. Сучасна медицина має значний практичний досвід застосування непрямих та прямих імунологічних методів ідентифікації вірусного збудника. До переваг імунологічного підходу можна віднести швидкість та високу повторюваність результатів аналізу,

можливість стандартизації та автоматизації досліджень, високу пропускну здатність за низької вартості дослідження. Ці дослідження дозволяють виявляти антигени мікроорганізмів (прямі методи – ІФА, пряма та непряма імунофлюоресценція та інші) або специфічні антитіла до них (непрямі або опосередковані методи) у біологічних рідинах хворого (сеча, цільна кров, сироватка або плазма крові, слина та інші).

Одним з опосередкованих методів визначення етіології інфекційного процесу є серологічний метод, заснований на визначенні специфічних антитіл у плазмі крові хворого. Найбільш достовірним доказом активної інфекції слід вважати збільшення титрів специфічних антитіл класу IgG у парі сироваток отриманих у хворого з інтервалом 7–10 днів, або появу IgM в другому зразку сироватки крові.

З другої половини XX століття розпочали розробку прямих імунологічних методів експрес-діагностики інфекційних хвороб, за допомогою яких збудник або його антигени виявляють безпосередньо в клінічному матеріалі протягом декількох годин (робочий день) і які з успіхом використовують в лабораторній практиці і дотепер. Серед останніх – метод флуоресцентних антитіл (МФА), реакція непрямой гемаглютинації (РНГА), реакція латексаглютинації (РЛА), імуноферментний аналіз (ІФА), радіоіmunний аналіз (РІА) та ін. [39, 45, 50]. Дуже поширеними в останні роки стали методи виявлення окремих ділянок геномів інфекційних агентів, зокрема полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) в різних її модифікаціях [15, 20, 39, 45, 52, 57]. Використання саме цих методів значно прискорило етіологічну діагностику інфекційних збудників. Але для виконання МФА, ІФА, РІА, ПЛР потрібні умови належно обладнаної лабораторії, дороге оснащення, персонал, який має високу кваліфікацію і т.п. Стратегія наближення медичних установ до пацієнта, тобто наявність медико-профілактичних закладів амбулаторного типу у територіально віддалених районах, де відсутні обладнані лабораторії, необхідність надання медичної допомоги в ургентних ситуаціях при виникненні критичних станів (травми, екологічні лиха, інші надзвичайні ситуації),

вимагали розробки та застосування більш простих у виконанні, але чутливих і специфічних методів лабораторної діагностики вірусних інфекцій. Перш за все, саме з урахуванням цих умов і були створені «швидкі» тести.

В цілому можна стверджувати, що удосконалення сучасної лабораторної діагностики вірусних інфекцій здійснюється в напрямку доповнення класичних вірусологічних і серологічних методів діагностики новітніми технологіями за рахунок розробки складних автоматизованих аналізаторів, які здатні досліджувати зразки за кількома параметрами одночасно, та методів експрес-тестування («швидкі» тести).

«Швидкі» тести для специфічної етіологічної лабораторної діагностики інфекційних хвороб – це прості у використанні діагностичні набори, які дозволяють отримати результат дослідження протягом декількох хвилин [16, 19, 39, 45, 61, 69]. Їх принцип роботи полягає в імунологічній реакції, як класичні тест-системи на основі імунохроматографічного методу. У різних країнах світу такі тести давно і успішно застосовують в багатьох напрямках медицини. Вони корисні як для одиноких досліджень, так і у великому потоці, коли потрібно швидко, і, що важливо, неважливо отримати результат. Однак «швидкі» тести застосовують виключно як методи якісної діагностики оскільки вони не можуть визначати концентрацію або іншу кількісну характеристику антигенів або антитіл. Їх результат приймають до уваги лише в сукупності із наявною клінічною інформацією. «Швидкими» тестами, які використовують для лабораторної діагностики вірусних інфекційних хвороб, не можливо виявити антигени або антитіла, якщо вони присутні в зразку в кількості, яка перебуває за порогом чутливості методу. Важливо відмітити, що більшість «швидких» тестів не вимагають спеціальних умов зберігання (їх можна зберігати при кімнатній температурі) і за дуже короткий проміжок часу без застосування вартісних спеціальних приладів можна отримати результати, інформативність яких практично не поступається методам традиційного ІФА [45].

Тож «швидкі» тести – новий підхід в діагностиці вірусних інфекцій. Цей метод дослідження є високоспецифічним, чутливим, простим у використанні, економічно доступним, який не вимагає спеціального обладнання та спеціальних умов для проведення процедури дослідження. Всі ці характеристики «швидких» тестів визначають їх перевагу перед традиційними методами класичної вірусологічної та серологічної діагностики [39, 45]. В той же час, відсутність достатньо широкого спектру експрес-тестів, крім діагностиків на віруси грипу А та В, респіраторно-синцитіальний та аденовірус, не дозволяє в повній мірі встановити спектр вірусних збудників у пацієнтів ІЗ ХБ [16, 19, 111, 124].

В сучасній медичній практиці успішно використовують досягнення природничих наук, інтенсивно застосовують нові технології для діагностики та лікування захворювань. Останнім часом до традиційних мікробіологічних та імунологічних методів лабораторної діагностики інфекційних захворювань додалися нові, які базуються на використанні молекулярно-генетичних технологій [15, 20, 39, 45, 52, 57]. Застосування цих методів не тільки в наукових цілях, але і в практичній лабораторній діагностиці, стало можливим завдяки встановленню в середині 80-х років минулого століття процесу штучного багаторазового копіювання ДНК і подальшому стрімкому розвитку цієї технології, в даний час відомої як полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) [15, 20]. Менш ніж за 15 років використання ПЛР став рутинним аналіз специфічних ДНК-послідовностей багатьох патогенних мікроорганізмів. Універсальність, висока чутливість і відносна простота виконання зробили метод ПЛР незамінним для вирішення різних завдань клінічної діагностики, таких, як пряме виявлення та ідентифікація збудників захворювання, молекулярне типування і дослідження властивостей патогенних мікроорганізмів, аналіз мутацій, пов'язаних з генетичними захворюваннями у людини, ідентифікація особистості людини. У сучасній лабораторній діагностиці ПЛР займає особливе місце. Метод ПЛР підняв клінічну лабораторну діагностику на принципово інший рівень – виявлення ДНК/РНК,

що дозволяє провести пряме визначення інфекційного агента або генетичної мутації в будь-якому біотичному або абіотичному середовищі. При цьому вказаним методом можна виявити навіть тільки одну молекулу ДНК/РНК серед мільйонів інших молекул [45, 52, 57]. Принцип полімеразної ланцюгової реакції полягає у багаторазовому повторенні циклів синтезу специфічної послідовності ДНК за допомогою термостабільного ферменту Таq ДНК-полімерази та двох специфічних затравок – праймерів [15, 20, 39, 45]. В сучасних умовах є можливість використання відразу декількох пар видоспецифічних праймерів в одній реакційній пробірці для одночасної ампліфікації генетичного матеріалу різних збудників. Така модифікація отримала назву множинної ПЛР (multiplex PCR). Множинна ПЛР може бути використана для виявлення етіологічної ролі різних мікроорганізмів, що викликають певне захворювання [15, 45].

Такі властивості ПЛР, як швидкість і висока продуктивність (можливість паралельного аналізу великої кількості зразків) є безперечними перевагами даного методу. Стандартні процедури виділення мікробної ДНК/РНК з клінічного матеріалу або чистої культури і подальшої ПЛР-ампліфікації зазвичай вимагають для свого завершення не більше кількох годин. Продукти ПЛР можуть бути ідентифіковані за допомогою простих методів (гель-електрофорез, гібридизація) приблизно за той же час. Таким чином, весь процес ПЛР-аналізу – від моменту надходження зразка в лабораторію до отримання кінцевого результату – займає не більше одного робочого дня [45]. Важлива властивість ПЛР – її висока специфічність, що визначається насамперед унікальністю генетичного матеріалу кожного виду мікроорганізмів. Тому при використанні праймерів, комплементарних певній «видоспецифічній» послідовності нуклеїнової кислоти, і дотриманні оптимального температурного режиму реакції тільки ДНК/РНК, яку визначають, піддається багатократному копіюванню навіть у присутності великої кількості іншої, «баластної» генетичної інформації [20, 39, 45]. Крім високої оперативності (швидкості) і специфічності, ПЛР відрізняється надзвичайно високою чутливістю. Теоретично для здійснення реакції достатньо всього однієї ДНК (РНК)

послідовності в досліджуваному матеріалі. Отже, визначення одного мікроорганізму в пробі цілком реальне завдання для ПЛР, що дозволяє використовувати її навіть у тих випадках, коли серологічні та бактеріологічні методи дослідження не дають позитивного результату внаслідок вкрай низького мікробного титру [31, 39, 45].

Одним із важливих біохімічних маркерів інтенсивності запального процесу і наявності оксидативного стресу у пацієнтів є активність ферменту мієлопероксидази (МПО), який секретується активованими нейтрофілами [70]. Для характеристики інтенсивності вільнорадикальних реакцій в сироватці крові визначали вміст кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) – ТБК-позитивних сполук (в тому числі і МДА), продуктів вільнорадикального окислення білків – 2,4-динітрофенілгідрозонів (2,4-ДФГ) і ступінь перекисної модифікації ліпопротеїнів низької та дуже низької густини (ЛПНГ і ЛПДНГ) за методами [21, 46, 48, 49]. Про стан ферментної ланки антиоксидантної системи організму робили висновок за активністю супероксиддисмутази (фермент, що каталізує реакцію дисмутації двох супероксидних аніон-радикалів з утворенням перекису водню) і каталази (фермент, що каталізує реакцію розкладу молекули перекису водню з утворенням води) [49, 62, 123].

Відомо що одним із механізмів патогенезу хронічних запальних захворювань нижніх дихальних шляхів є дисфункція ендотелію, що може призводити до порушення мікроциркуляції в легенях. Крім цього, має місце розвиток системного запалення, що супроводжується зростанням концентрації С-реактивного білка, прозапальних цитокінів – IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α , активності матриксних металопротеїназ, інактивацією антипротеаз та активацією Т- і В-клітинних механізмів [9, 71, 81, 109, 127, 128, 138]. Системне запалення призводить до інгібування системного ендотеліального синтезу оксиду азоту, може призводити до розвитку ендотеліальної дисфункції.

1.4. Роль С-реактивного білка при загостренні хронічного бронхіту

Загальновідомі дані щодо діагностичної ролі білків гострої фази при запальних процесах в організмі. Запальний процес при ІЗ ХБ, як і при будь-

якому запальному захворюванні, призводить до оксидативного стресу і супроводжується зміною рівня запальних медіаторів та білків. Білки гострої фази мають велике значення для діагностичного процесу. Вони з'являються в плазмі крові через 4–6 год після ураження тканини і вказують на вираженість запального процесу в організмі [15, 31].

Рівень СРБ має важливе клініко-діагностичне значення для визначення ступеня тяжкості захворювання, раннього прогнозування наслідків його загострення та ефективності призначеного лікування [6, 35, 47, 61, 68, 92, 121, 171, 174, 190]. СРБ – білок гострої фази, що отримав свою назву через здатність вступати в реакцію преципітації з С-полісахаридом пневмокока. СРБ має здатність стимулювати імунні реакції, в тому числі фагоцитоз, він бере участь у взаємодії Т- і В-лімфоцитів, активує класичну систему комплементу. Нормальна концентрація СРБ в плазмі здорової людини становить 1,0 мг/л. Виробляється білок переважно в гепатоцитах. Його синтез ініціюється антигенами, імунними комплексами, інфекційними агентами (бактеріями, грибами). Характерною особливістю даного білка є те, що з переходом захворювання у хронічну стадію його рівень знижується до повного зникнення, а при загостренні процесу знову зростає [6, 31, 61, 171].

В різних галузях медицини використовують визначення рівня СРБ: в ревматології, для діагностики ускладнень при онкологічних захворюваннях, в хірургії (післяопераційні ускладнення – пневмонія, тромбофлебіт, раньовий абсцес), в трансплантології, кардіології та ін. Останнім часом в пульмонології, як і в кардіології, більше уваги приділяють вимірюванню високочутливого СРБ. В кардіології з успіхом використовують визначення базової концентрації високочутливого СРБ, який вказує на ризик виникнення судинних ускладнень (гострий інфаркт міокарда, інсульт, раптова серцева смерть) у загальній популяції пацієнтів, які не страждають серцево-судинними захворюваннями (мінімальний, при концентрації високочутливого СРБ 1,1–1,9 мг/л – низький, при рівнях 2,0–2,9 мг/л – помірний, при значеннях більше 3 мг/л – високий). В цілому рівень високочутливого СРБ в межах від 3 до 10 мг/л є ознакою

уповільненого запального процесу і асоціюється з високим ризиком серцево-судинних захворювань. Для визначення ризику серцево-судинних захворювань у загальній популяції значущим є рівень СРБ, що не перевищує 10 мг/л (тобто базовий рівень СРБ), якщо ж він вище 10 мг/л, то це пов'язано з гострим запаленням, хронічним захворюванням. В пульмонологічній практиці підвищення значень даного показника пов'язують з наявністю загострення запального процесу в нижніх дихальних шляхах, пневмонії, загострення бронхіальної астми [32, 47, 68, 92, 121, 190].

Необхідно зазначити, що при гострій бактеріальній інфекції спостерігають найвищі рівні СРБ (100 мг/л і більше). При ефективній терапії пацієнтів із запальним процесом рівень СРБ знижується вже наступного дня, і нормалізується на 6–10-ту добу, тоді як швидкість осідання еритроцитів при успішному лікуванні знижується тільки через 2–4 тижні. Тому саме швидкість нормалізації значень СРБ дозволяє використовувати цей тест для оцінки перебігу хвороби та контролю ефективності лікування [68, 190].

При вірусній інфекції рівень СРБ підвищується незначно (не більше 20 мг/л), що дозволяє використовувати даний показник активності запального процесу для диференційної діагностики між бактеріальною та вірусною інфекцією [68, 92, 190].

1.5. Лікування інфекційного загострення хронічного бронхіту

Відповідно до сучасних уявлень про етіопатогенез загострення ХБ в лікуванні хворих із загостренням ХБ слід використовувати комплекс заходів, які забезпечать боротьбу з етіологічним чинником загострення, відновлення дренажної функції бронхів, зниження інтоксикації та протизапальний ефект лікування [3, 18, 23, 31, 41, 103, 122, 129]. Тому основним принципом лікування пацієнтів із загостренням ХБ є муколітична та антибактеріальна терапія [23, 103, 129] і, за необхідністю, бронходилатуюча [103]. Так як загострення хронічного бронхіту завжди супроводжується гіперпродукцією бронхіального секрету і порушенням його реологічних властивостей та мукоциліарного кліренсу, застосування муколітиків необхідне. Для полегшення відкашлювання

або при вологому кашлі, що супроводжується важко відокремлюваним в'язким мокротинням, необхідно використовувати муколітичні засоби. Сучасні препарати мають як мукорегуляторну, так і муколітичну дію, що нерідко визначає універсальні показання для їх застосування при ІЗ ХБ. Зазвичай виділяють три групи муколітичних препаратів залежно від хімічної формули діючої речовини: N-ацетилцистеїн і його похідні, амброксолу гідрохлорид та його похідні, карбоцистеїн та його похідні [2, 3, 18, 23, 31, 41, 85, 103, 122, 129].

Враховуючи, що у більшості пацієнтів з ІЗ ХБ основним етіологічним чинником є бактеріальна інфекція, особлива увага приділяється антибактеріальній терапії [18, 23, 51, 63, 64, 76, 80, 83, 97, 101]. Головною метою антибактеріального лікування пацієнтів із загостренням ХБ є не тільки ліквідація симптомів гострого запалення внаслідок бактерицидного та/або бактеріостатичного впливу на основні збудники респіраторної інфекції, але і їх елімінація (ерадикація). Саме досягнення ерадикації етіопатогенів запобігає подальшому прогресуванню ушкодження легень та розвитку вторинної бактеріальної інфекції, що зменшує частоту рецидивів та подовжує термін між загостреннями, тобто розриває хибне коло інфекційного процесу і поліпшує якість життя пацієнта [18].

У клінічній практиці антибактеріальна терапія пацієнтів з ІЗ ХБ, як правило, носить емпіричний характер, тому розроблені орієнтири, що дозволяють обґрунтувати її призначення. Найбільш практичними у цьому відношенні є ознаки, що характеризують клінічну ситуацію та дозволяють приблизно диференціювати різні варіанти загострень ХБ. Таким чином загальноприйнятим є те, що наступні пацієнти повинні отримувати антибактеріальну терапію: пацієнти, у яких наявні всі три симптоми загострення (за Anthonisen I тип загострення) (посилення гнійності мокроти, збільшення кількості мокроти, посилення або виникнення задишки), пацієнти тільки з двома з трьох вищеперерахованих симптомів (II тип загострення за Anthonisen). Також обов'язково потребують призначення антибактеріальної терапії пацієнти з тяжким загостренням, яким необхідно проводити інвазивну

чи неінвазивну штучну вентиляцію легень [23, 103]. Залишається актуальним питання застосування антибактеріальної терапії при загостренні хронічного бронхіту III типу за Anthonisen та II типу за Anthonisen, без посилення гнійності мокроти.

Для антибіотикотерапії ІЗ ХБ на сьогодні використовують головним чином три групи антибіотиків [18, 23, 87, 102, 104, 103, 107, 126] – β -лактами (амінопеніциліни та цефалоспорини), макроліди та респіраторні фторхінолони. При виборі конкретного антибактеріального препарату враховують загальноприйняті доказово обґрунтовані положення [18], а саме – активність антибактеріального препарату проти основних (найбільш вірогідних у даній ситуації) збудників ІЗ ХБ; ймовірну антибіотикорезистентність етіопатогенів; клінічну ситуацію (тяжкість загострення та відповідь на лікування); фармакокінетику та фармакодинаміку препарату, його шлях введення, оптимальний режим дозування та комплайнс; відсутність взаємодії з іншими медикаментами; можливі побічні ефекти; цінові показники тощо [142].

Питання тривалості терапії хворих з ІЗ ХБ й досі залишається суперечливим. За даними проведених плацебо-контрольованих досліджень тривалість лікування складала від 5 до 14 днів [126, 131, 132].

У хворих із загостренням ХБ, яке викликане саме бактеріальною флорою, як правило, слід очікувати позитивних результатів від призначення антибіотикотерапії, в інших же випадках, а саме при вірусній інфекції, застосування антибіотиків вважається недоцільним [2, 12, 13, 25, 26, 27, 37, 40, 42, 43, 75, 120]. З іншого боку відомо, що респіраторна вірусна інфекція порушує різні ланки місцевого захисту легень, сприяючи тим самим посиленій колонізації бактерій на слизових та підвищує при цьому ризик бактеріальної інфекції. Це наводить на думку про доцільність призначення антибіотиків при загостренні ХБ на фоні вірусної інфекції. Однак, на сьогодні не доведена перевага призначення таким пацієнтам антибіотиків для попередження бактеріальної інфекції [126, 131, 132]. Що ж стосується медикаментозної терапії вірусного загострення ХБ, а також змішаного вірусно-бактеріального

загострення, то на теперішній час однозначних рекомендацій щодо ефективності призначення певних противірусних препаратів в літературі немає [10, 11, 24, 32, 34, 40, 60, 73, 76, 137].

Як відомо, основними методами лікування і профілактики ГРВІ вважають вакцинацію, етіотропну антивірусну терапію та стимуляцію неспецифічної резистентності організму хворого [4, 14, 40, 97]. На жаль, на сьогодні не розроблено ефективних схем лікування ГРВІ у хворих на ХБ, про що свідчать подальше збільшення частоти та тяжкості загострень ХБ у всьому світі, які потребують госпіталізації та проведення інтенсивної терапії, зростання кількості ускладнень.

Значною мірою це пов'язано із змішаним спектром етіопатогенів у хворих з інфекційним загостренням ХБ, певними труднощами етіологічної діагностики респіраторної вірусної інфекції та поліетіологічністю її збудників, швидким прогресуванням і тяжкістю недуги, та наявністю у хворих вторинного імунодефіциту, відсутністю вакцин (за винятком грипу) для специфічної профілактики, мінливістю антигенних властивостей вірусів та розвитком їх резистентності, а також нераціональним використанням противірусних препаратів та розвитком небажаних явищ тощо [18, 97, 120].

Останнім часом в літературних джерелах з'явилися дані щодо використання при інфекційних захворюваннях нижніх дихальних шляхів деяких антисептиків, у т.ч. поверхнево-активної речовини декаметоксину (1,10-декаметилен-(N,N-диметилментоксикарбонилметил) амонія дихлорид) [5, 6, 38, 42, 53, 58, 74]. Але особливої уваги заслуговує механізм противірусної активності декаметоксину. В літературних джерелах існують данні про важливість протеолітичних систем хазяїна у взаємодії з вірусами. Саме трипсиноподібні протеази хазяїна приймають участь у вірусному процесингу, який є невід'ємною частиною набуття вірусом інфекційності, оскільки відомо, що вірус з «не нарізаним» гемаглютиніном у вигляді єдиної молекули гемаглютиніна є неінфекційним [39]. Таким чином, гальмування протеолітичних ферментів клітин хазяїна буде призводити до того, що вірус

хоча і буде розмножуватись, але його інфекційні властивості будуть низькими. Тому будуть гальмуватись подальші адсорбції, проникнення та депротейнізації вірусу, що призведе до зниження репродукції вірусу в цілому. Декаметоксин є біс-четвертинною сіллю амонію. Відомо, що біс-четвертинні солі амонію мають лізосомотропні властивості, вони за рахунок зниження рівня рН гальмують процес депротейнізації вірусу в клітинах, що веде до гальмування продукції вірусу взагалі. Крім того, декаметоксин, як катіонна поверхнево активна речовина, впливає на структуру та взаємодію рецепторів вірусу та клітин хазяїна, втручаючись у найбільш ранні етапи взаємодії вірусу з клітиною, що веде до гальмування вірусної продукції. Результати експериментальних досліджень показали, що цей антисептик має виражену бактерицидну дію відносно грампозитивної, грамнегативної і анаеробної мікрофлори. Також зазначено його фунгіцидну, вірусоцидну, спороцидну дію [5, 6, 38, 42, 53, 58, 74, 76]. Бактерицидна дія декаметоксину перекриває спектр як патогенних так і умовно-патогенних мікроорганізмів. При цьому утворення резистентних до декаметоксину штамів відбувається дуже повільно. Декаметоксин є катіонною поверхнево-активною речовиною, що, з'єднуючись з фосфатидними групами ліпідів цитоплазматичних мембран мікроорганізмів, викликає порушення їх проникності. Декаметоксин чинить протизапальний вплив, механізм якого пояснюється пригніченням продукції серотоніну клітинами і зменшенням ексудації. Позитивною властивістю декаметоксину є його здатність підвищувати чутливість мікроорганізмів до антибіотиків. Так в присутності суббактеріостатичних доз декасану посилюється дія канаміцину, еритроміцину, гентаміцину, пеніциліну, тетрацикліну [76]. Декаметоксин ефективно застосовують в місцевій терапії пацієнтів із абсцесом, карбункулом, флегмоною м'яких тканин, в комплексному лікуванні хворих на гнійно-деструктивний процес легень, інгаляційно – у хворих з ІЗ ХОЗЛ та пневмонією [1, 38, 76, 103]. Його унікальною властивістю є відсутність взаємодії з клітинами людини, завдяки чому він не всмоктується з поверхні слизових оболонок і тому

відсутній ризик виникнення системних побічних ефектів. Також він не викликає подразнення слизових оболонок, а отже і місцевих побічних ефектів.

Слід зазначити, що в даний час інгаляційне використання лікарських засобів через небулайзер займає одне із провідних місць в лікуванні хворих не тільки з обструктивними захворюваннями органів дихання, але і при будь-яких запальних захворюваннях верхніх і нижніх дихальних шляхів. При такому методі введення препарат у вигляді аерозольних часток належного розміру безпосередньо потрапляє в орган-мішень, в результаті чого досягається максимальний терапевтичний ефект в мінімально короткий термін [1, 22, 32, 56]. В зв'язку з локалізацією патологічного процесу при ІЗ ХБ в дихальних шляхах, ефективним способом застосування лікарських препаратів є інгаляційний. При цьому виключається зниження активності препарату в печінці. Суттєвою перевагою інгаляційної терапії є висока концентрація медикаменту в дихальних шляхах при незначній загальній кількості препарату, та низький концентрації в організмі в цілому. Лікарські речовини в аерозолі при інгаляційному способі застосування впливають на більшу поверхню слизової оболонки дихальних шляхів, що призводить до підвищення фармакологічної дії ліків і до кращого терапевтичного ефекту.

Привертає на себе увагу використання в схемах лікування хворих на ІЗ ХБ не тільки препаратів, які впливають на етіологічний чинник захворювання, але і засобів, що сприяють підвищенню неспецифічної реактивності організму хворого та мають загальнозміцнюючу дію. Останнім часом багато уваги приділяється вивченню механізму дії при захворюваннях органів дихання одному із найважливіших медіаторів дихальної системи – оксиду азоту (NO) [28, 77, 82, 89, 139, 143]. За вивчення ролі молекули оксиду азоту в фізіологічних та патофізіологічних процесах організму, в 1998 році була присуджена Нобелівська премія в галузі фізіології та медицини. Ці дослідження дозволили встановити зв'язок між аргініном та оксидом азоту. L-аргінін під впливом фермента NO-синтетази сприяє утворенню клітинами ендотелію розчинної гуанілатциклази, яка, в свою чергу, є трансмітером перетворення

гуанозин-трифосфату в циклічний гуанозин-монофосфат, який є сильним вазодилататором.

Важливим аспектом дії NO є його вплив на стан хворих із гіпоксією і метаболічним ацидозом. Оксид азоту, що виділяється ендотеліальними клітинами, перешкоджає внутрішньосудинному тромбоутворенню шляхом інгібування адгезії, активації та агрегації тромбоцитів; регулює судинний опір за рахунок розширення дрібних артерій та артеріол; нейтралізує бронхоконстрикторний вплив ацетилхоліну та має пряму бронходилатуючу дію.

Відомо, що одним із механізмів патогенезу хронічних запальних захворювань нижніх дихальних шляхів є дисфункція ендотелію, що може призводити до порушення мікроциркуляції в легенях. Крім цього, має місце розвиток системного запалення, що супроводжується зростанням концентрації С-реактивного білка, прозапальних цитокінів – IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α , активності матриксних металопротеїназ, інактивацією антипротеаз та активацією Т- і В-клітинних механізмів. Системне запалення призводить до інгібування системного ендотеліального синтезу оксиду азоту, може призводити до розвитку ендотеліальної дисфункції.

Обмін NO безпосередньо залежить від вмісту амінокислоти L-аргініну (α -аміно- δ -гуанідіновалеріанова кислота), яка відноситься до класу умовно незамінних амінокислот і є активним і різнобічним клітинним регулятором багатьох життєво важливих функцій організму. Аргінін є субстратом для NO-синтази – ферменту, який каталізує синтез NO в ендотеліоцитах. Препарат активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин; знижує активацію і адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин; пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-1 і MCP-1 і запобігає, таким чином, утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок; пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації і міграції гладком'язових клітин судинної стінки. Аргінін пригнічує також синтез асиметричного диметиларгініну – потужного

ендогенного стимулятора оксидантного стресу. Препарат стимулює діяльність тимусу, який продукує Т-клітини, регулює вміст глюкози в крові під час фізичного навантаження, сприяє корекції кислотно-лужної рівноваги. Ця амінокислота є одним з основних субстратів у циклі синтезу сечовини в печінці. Гіпоамоніємічний ефект реалізується шляхом активації перетворення аміаку в сечовину. Має гепатопротекторну дію завдяки антиоксидантній, антигіпоксичній і мембраностабілізуючій активності, позитивно впливає на процеси енергозабезпечення в гепатоцитах [28, 77, 82, 89, 139, 143]. L-аргінін є відносно незамінною амінокислотою: в дитячому віці це незамінна амінокислота, тому що не синтезується в організмі дитини, а для дорослого є умовно незамінною, так як синтезується організмом в мінімальній кількості. Потрібно зазначити, що після 33-35 років відбувається значне зниження синтезу L-аргініну, що прогресує з віком. В похилому віці ситуація погіршується віковими змінами, чисельними хронічними захворюваннями. Недостатність аргініну, як донатора оксиду азоту, в будь-якому віці призводить до різних порушень та значного погіршення здоров'я [28, 143].

Незамінним донатором аргініну є вітчизняний препарат Тівортін аспартат. Завдяки L-аргініну препарат чинить антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну активність, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозбереження [7, 8, 136, 139, 146]. Не зважаючи на вплив L-аргініну на основні ланки патогенезу ІЗ ХБ, літературні дані щодо використання цього препарату у хворих з вірус-індукованим загостренням ХБ відсутні.

Отже, залишаються недостатньо вирішеними задачі діагностики та терапії загострення ХБ вірусної і вірусно-бактеріальної природи, зокрема динаміка клінічних, функціональних і лабораторних показників при різних схемах лікування пацієнтів із вірус-індукованим загостренням ХБ. Майже відсутні або вкрай обмежені літературні дані щодо сумарних результатів лікування хворих з ІЗ ХБ вірусної етіології з використанням протівірусних

засобів та антибіотиків, інгаляційних антисептиків та препаратів, які мають патогенетичну дію, зокрема L-аргініну аспартату, що й стало предметом дослідження на другому етапі науково-дослідної роботи.

Таким чином, проведений аналіз літературних джерел свідчить про те, що ІЗ ХБ залишається однією з найпоширеніших нозологій на сьогоднішній день. Особливо суттєвих значень епідеміологічні показники ІЗ ХБ досягають в період сезонних спалахів ГРВІ. Тягар для суспільства від ІЗ ХБ також зумовлений значними економічними збитками, спричиненими як втратами на лікування хворих, так і втратами, пов'язаними із тимчасовою непрацездатністю населення працездатного віку. Аналіз інформації з фахової літератури свідчить про наявність великої кількості розробок у напрямку створення нових і вдосконалення існуючих методів етіологічної діагностики інфекцій нижніх дихальних шляхів, в тому числі і ІЗ ХБ. На сьогодні золотим стандартом ідентифікації мікроорганізмів є класичні бактеріологічні та вірусологічні методи, що полягають у виділенні збудників в чистих культурах з їх подальшою ідентифікацією. На жаль, низька результативність виділення патогенів із матеріалу хворих, висока вартість таких досліджень, ресурсоемність та, головне, тривалий час, необхідний для отримання результату, роблять проблематичним їх рутинне застосування в клінічній практиці.

Однак не вирішеними до кінця залишаються питання, що стосуються підвищення рівня етіологічної діагностики ІЗ ХБ та вдосконалення підходів до лікування хворих з цією недугою. Надзвичайно перспективним є напрямок із застосуванням молекулярно-біологічних досліджень для ідентифікації збудників ІЗ ХБ. В останнє десятиріччя розроблені і широко впроваджуються діагностичні тести на основі ПЛР, які дають можливість виявити одного (моноплексні) і одночасно декілька (мультиплексні) патогенів, як вірусних, так і бактеріальних. Ця група методів є найсучаснішою і характеризується високою точністю дослідження, що дає можливість оптимізувати етіотропну антимікробну хіміотерапію у пацієнтів з ІЗ ХБ, а також уникнути

необґрунтованого призначення антибактеріальних препаратів при вірусному загостренні ХБ. На сьогоднішній день основу лікування хворих на ІЗ ХБ складає муколітична і антибактеріальна терапія. Перспективною в плані зменшення побічної дії системного застосування антибактеріальних препаратів, є місцеве призначення антисептиків, таких як декаметоксин.

Отже, аналізуючи данні літературних джерел, можна зробити висновок:

1. Питання оптимізації діагностики та лікування вірус-індукованого загострення хронічного бронхіту є актуальним і недостатньо вирішеним на теперішній час.

2. Передусім необхідно уточнити роль вірусних збудників у розвитку загострення ХБ.

3. Важливим завданням пульмонології є розробка оптимального алгоритму етіологічної діагностики ІЗ ХБ із застосуванням сучасних молекулярних методів ПЛР, що буде запорукою подальшого ефективного лікування пацієнтів з ІЗ ХБ.

4. Відсутня оптимальна схема інгаляційного застосування 0,02 % розчину декаметоксину при ІЗ ХБ, незважаючи на велику кількість даних в літературних джерелах про виражену протимікробну, фунгіцидну, віруліцидну ефективність застосування розчинів декаметоксину.

5. Залишаються відкритими питання комплексної терапії хворих із ІЗХБ, в тому числі із розвитком її етіотропного (0,02 % розчин декаметоксину) та патогенетичного (L-аргініну аспартат) напрямку.

Все це було передумовою виконання даної роботи, визначило мету і завдання дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика хворих

В дослідження включали хворих лише за умови підписання ними 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:

- хворі старші 18 років;
- наявність інформованої згоди із підписом пацієнта про бажання брати участь у даному дослідженні;
- наявність у хворого ІЗ ХБ (збільшення кількості мокротиння, підвищення його гнійності, посилення кашлю, лихоманка, ГРВІ в анамнезі);
- підтверджений за результатами клінічного та/або лабораторного методів дослідження інфекційний характер загострення ХБ;

Критерії виключення об'єктів вивчення із дослідження:

- неінфекційний характер загострення ХБ;
- проведення противірусної та антибактеріальної терапії впродовж останніх 2 міс з приводу іншого захворювання;
- наявна або передбачувана непереносимість препаратів дослідження;
- наявність у хворого пневмонії, тяжких супутніх захворювань: туберкульозу; онкологічних захворювань; ВІЛ/СНІДу; алкогольної та наркотичної залежності; декомпенсованої серцевої, печінкової, ниркової недостатності та ін.; вагітність або лактація; відмова пацієнта від участі у дослідженні.

Для визначення особливостей перебігу та характеру загострення ХБ використовували діагностичний алгоритм, який включає наступні кількісні та якісні ознаки:

– анамнестичні дані (давність встановлення діагнозу, тривалість кашлю, тривалість виділення мокроти, фактори ризику розвитку ХБ, кількість та тривалість загострень ХБ за останні 12 міс, проведення вакцинопрофілактики грипу; анамнестична оцінка нинішнього загострення; наявність контакту з хворим на ГРВІ, переохолодження, інтервал між попереднім та нинішнім загостренням, тривалість нинішнього загострення до моменту звертання до лікаря та/або початку терапії, медикаментозна терапія нинішнього загострення до звертання за медичною допомогою),

– клінічні дані (загальний стан хворого, катаральні явища в носоглотці (гіперемія м'якого піднебіння та задньої стінки зіву, прояви риніту), наявність кашлю; характер кашлю (сухий або продуктивний), кількість та характер мокроти, клінічні прояви інтоксикації ГРВІ (рясне потовиділення, слабкість, суглобові та м'язові болі, головний біль), аускультативні дані (наявність та характер хрипів), температура тіла, частота дихання, артеріальний тиск, частота серцевих скорочень (ЧСС), насичення артеріальної крові киснем (SpO_2),

Клінічні симптоми ХБ:

- кашель більше трьох місяців на рік 2 роки поспіль;
- наявність мокротиння.

Функція зовнішнього дихання:

– відсутня зворотність бронхіальної обструкції – підвищення рівня ПОШ та $ОФВ_1$ більше 12,0 % (або 200 мл) за результатами фармакологічної проби з β_2 -агоністом короткої дії;

- добова варіабельність ПОШ та $ОФВ_1$ менше 20,0 %
- співвідношення $ОФВ_1$ до ФЖЄЛ (індекс Тіфно) більше 70,0 %.

Загострення ХБ визначали як стійке посилення інтенсивності симптомів у порівнянні зі звичайним стабільним станом, при якому мінливість симптоматики перевищує повсякденну і розвивається гостро. Наявність загострення діагностували за епізодами посилення інтенсивності кашлю,

збільшення кількості мокротиння та якісні його зміни (слизово-гнійне або гнійне), поява відчуття утрудненого дихання.

Ступінь тяжкості загострення ХБ (нетяжкий, тяжкий) оцінювали за результатами аналізу анамнестичних даних, тяжкості проявів клінічних симптомів та ознак і функціональних порушень дихання і кровообігу:

- анамнез (тяжкість та тривалість симптомів, обмеження фізичної активності; об'єм лікування – на даний час, перед початком загострення та після початку загострення; відповідь пацієнта (або її відсутність) на цю терапію; час початку загострення та його ймовірна причина);

- фізикальний огляд (як спілкується пацієнт – розмовляє фразами, реченнями; частота серцевих скорочень (ЧСС), частота дихання (ЧД); колір шкіри та слизових оболонок, наявність сухих або вологих хрипів при аускультації та ін.);

- функціональне дослідження зовнішнього дихання (зміна показників швидкості та об'ємів) та гіпоксемії (SpO₂).

За допомогою цієї схеми діагностики у всіх включених в дослідження хворих ідентифікували інфекційне загострення хронічного бронхіту.

Відповідно до наведених критеріїв у дослідження включили 146 пацієнтів: 84 (57,5 %) жінок і 62 (42,5 %) чоловіків віком 18–75 років. Середній вік пацієнтів становив ($42,5 \pm 1,1$) роки. Обстеження та лікування пацієнтів проводили у відділенні технологій лікування неспецифічних захворювань легень Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» переважно в амбулаторних умовах. Причиною госпіталізації 20,4 % пацієнтів були соціальні показання (неможливість проведення адекватного лікування в амбулаторних умовах).

Давність захворювання складала у середньому ($8,6 \pm 0,8$) року. Серед факторів ризику розвитку ХБ найбільш значущим були респіраторні інфекції (80,0 %), паління тютюну (76,0 % хворих), несприятливі умови праці (57,0 %).

Значно менший вплив на розвиток ХБ у обстежених мали хронічні захворювання верхніх дихальних шляхів (16,0 % випадків) та ожиріння (6,6 %).

Середня частота загострень ХБ протягом останнього року у обстежених хворих складала ($2,9 \pm 0,1$) рази з середньою тривалістю кожного ($10,4 \pm 0,2$) дні. У 17 % пацієнтів загострення ХБ виникло втретє протягом року, у 9,0 % – вчетверте.

Найчастіше серед факторів ризику, які призводили до попередніх загострень, хворі вказували на перенесену ГРВІ або контакт з хворим на ГРВІ – у 80,0 %. Значно менше значення у розвитку загострення ХБ мало переохолодження та неадекватне фізичне навантаження – у 20,0 %.

Серед препаратів, які найчастіше використовували в лікуванні останнього загострення ХБ до звертання за медичною допомогою були топічні назальні деконгестанти – 71 %, муколітики – 67 %, нестероїдні протизапальні засоби – 34 %. Пацієнти які при самолікуванні теперішнього загострення використовували антибіотики і противірусні препарати відповідали критеріям виключення з дослідження. Протигрипозну вакцинацію провели лише 4,0 % хворих.

При первинному огляді хворих загальний стан оцінили як середньої тяжкості у 44,0 % пацієнтів, у решти – як задовільний. Виражений інтоксикаційний синдром (слабкість, міалгія, артралгія, рясне потовиділення, головний біль, біль в горлі) спостерігався у 66,0 % обстежених пацієнтів, помірно виражені симптоми інтоксикації були при первинному огляді у 32,0 % пацієнтів, незначно виражені симптоми інтоксикації були у 2,0 % пацієнтів. Сильний кашель відзначали 16,0 % пацієнтів, 54,0 % – помірний, незначний – 30,0 %. У 32,0 % хворих кашель був сухий, у 52,0 % з виділенням слизового мокротиння, у 16,0 % – слизово-гнійного. Об'єм виділеного мокротиння у 24,0 % пацієнтів становив 30–50 мл/добу, у решти – до 30 мл/добу.

При клінічному обстеженні у переважної більшості хворих мали місце прояви катаральних явищ в носоглотці – у 89,0 %. У 22,0 % хворих температура

тіла була вище 38 °С, у 61,0 % – субфебрильною (37–38 °С), у решти – нормальною.

При аускультатії вологі хрипи (дифузні або поодинокі) вислуховували в 53,0 % хворих, та у 47,0 % – також мало місце поєднання вологих і сухих хрипів. У 57,0 % хворих артеріальний тиск був в межах норми, гіпертензію встановили у 40,0 %, гіпотензію – у 3,0 %. Порушення серцевого ритму (тахікардія більше 100 скорочень за хвилину) діагностували у 37,0 % хворих. Показники сатурації крові киснем у всіх пацієнтів не відхилялися від норми та складали $(95,9 \pm 0,2) \%$.

Усі включені в дослідження пацієнти були розподілені на 3 групи порівняння в залежності від об'єму протиінфекційної терапії.

До складу 1-ї групи включили 53 хворих, у яких основу медикаментозної терапії складали антибактеріальний препарат в поєднанні з мукорегулятором.

До складу 2-ї групи включили 57 хворих, яким до антибіотика та муколітика додатково призначали інгаляції декаметоксину (2 мл 0,02 % розчину) 2–3 рази на добу протягом 5–7 днів.

До складу 3-ї групи включили 36 хворих, яким призначали лише муколітичний препарат в поєднанні з інгаляційним застосуванням декаметоксину.

В залежності від ступеня тяжкості перебігу ІЗ ХБ хворі 1-ї та 2-ї групи додатково були поділені на підгрупи 1.1 і 1.2 та 2.1 і 2.2 відповідно. До складу підгруп 1.2 (9 хворих) та 2.2 (12 хворих) включили пацієнтів з більш тяжким перебігом ІЗ ХБ, а до складу підгруп 1.1 (44 хворих), 2.2 (45 хворих) та 3 групи (36 хворих) – з нетяжким перебігом ІЗ ХБ.

Групи порівняння (1.2–2.2; 1.1–2.1–3) хворих були повністю співставні ($p > 0,05$) за статтю, віком, тяжкістю та основними клініко-функціональними ознаками ІЗ ХБ.

Для визначення доцільності та ефективності використання в комплексному лікуванні хворих з ІЗ ХБ вірусної етіології амінокислотного

препарату L-аргініну аспартату («Тівортін», виробництва ТОВ «Юрія-Фарм», Україна, РП № UA/8954/01/01). Додатково із пацієнтів 3 групи виділили 2 підгрупи порівняння: до 3-а підгрупи включили 10 пацієнтів, яким проводили комбіновану терапію муколітичним препаратом в поєднанні з інгаляційним застосуванням декаметоксину. До 3-б підгрупи включили 10 пацієнтів, яким до цієї терапії додатково призначали L-аргініну аспартат у дозі по 5 мл (1 г) 4 рази на день всередину протягом 10 днів.

За результатами оцінки загального стану та клінічних ознак ІЗ ХБ на початку дослідження достовірних відмінностей між пацієнтами усіх груп дослідження не було ($p > 0,05$), що свідчить про їх співставність (табл. 2.1).

При первинному огляді загальний стан оцінили як середньої тяжкості у (43,9 ± 6,1) % пацієнтів 1-ї групи, у (43,5 ± 6,3) % – 2-ї та у (45,5 ± 8,7) % хворих 3-ї ($p < 0,05$), у решти пацієнтів усіх груп – як задовільний.

В усіх випадках протиінфекційна терапія була емпіричною (призначалась до отримання результатів бактеріологічного та вірусологічного досліджень). Об'єм додаткових терапевтичних заходів та шляхи введення препаратів визначалися ступенем тяжкості загострення, супутніми захворюваннями та відповіддю на початковий етап терапії.

Як свідчать наведені в табл. 2.1 дані, на початку лікування групи порівняння за основними клініко-функціональними ознаками ІЗ ХБ суттєво не відрізнялися. Майже в усіх пацієнтів спостерігали гіперемію м'якого піднебіння, задньої стінки зіву і кон'юнктив, а також ринорею. Достовірної різниці за частотою цих симптомів в групах порівняння також не виявили (табл. 2.1).

На візиті 1 кашель різної інтенсивності спостерігався в усіх пацієнтів 1-ї, 2-ї та 3-ї груп. Непродуктивний кашель спостерігався у підгрупі 1.1 у (27,3 ± 6,7) % обстежених, та у (22,2 ± 6,2) % підгрупи 2.1 та в (16,7 ± 6,2) % випадків у групі 3. Помірне виділення мокротиння (до 30 мл) спостерігалось в підгрупі 1.1 у (45,5 ± 7,5) % обстежених та (11,1 ± 10,5) % підгрупи 1.2, та у (51,1 ± 7,5) % підгрупи 2.1 та в (63,9 ± 8,0) % випадків у групі 3. Мокротиння

більше 30 мл спостерігалось в підгрупі 1.1 у $(27,3 \pm 6,7)$ % обстежених та $(88,9 \pm 10,5)$ % підгрупі 1.2, та у $(26,7 \pm 6,6)$ % підгрупі 2.1 та у 100 % обстежених підгрупі 2.2, та в $(19,4 \pm 6,6)$ % випадків у групі 3. Виділення гнійної мокроты спостерігалось в підгрупі 1.1 у $(4,5 \pm 3,1)$ % обстежених та $(77,8 \pm 13,9)$ % підгрупі 1.2, та у $(2,2 \pm 2,2)$ % підгрупі 2.1 та у $83,3 \pm 10,8$ % підгрупі 2.2.

Слизово-гнійне мокротиння спостерігалось в підгрупі 1.1 у $(18,2 \pm 5,8)$ % обстежених та $(11,1 \pm 10,5)$ % підгрупі 1.2, та у $(15,6 \pm 5,4)$ % підгрупі 2.1 та в $(13,9 \pm 5,8)$ % випадків у групі 3. Виділення слизового мокротиння спостерігалось в підгрупі 1.1 у $(47,7 \pm 7,5)$ % обстежених та у $(46,7 \pm 7,4)$ % підгрупі 2.2, та в $(61,1 \pm 8,1)$ % випадків у групі 3.

Аускультативно спостерігали сухі поодинокі хрипи у $(11,4 \pm 4,8)$ % у пацієнтів 1-ї групи, $(22,2 \pm 6,2)$ % 2-ї групи та $(13,9 \pm 5,8)$ % 3-ї групи. Дифузні сухі хрипи були в підгрупі 1.1 у $(36,4 \pm 7,3)$ % обстежених та $(11,1 \pm 10,5)$ % підгрупі 1.2, та у $(33,3 \pm 7,0)$ % підгрупі 2.1 та у $(25,0 \pm 12,5)$ % підгрупі 2.2, та в $(27,8 \pm 7,5)$ % випадків у групі 3. Вологі хрипи спостерігались в підгрупі 1.1 у $(52,3 \pm 7,5)$ % обстежених та $(88,9 \pm 10,5)$ % підгрупі 1.2, та у $(42,2 \pm 7,4)$ % підгрупі 2.1 та у $(75,0 \pm 12,5)$ % підгрупі 2.2, та в $(56,6 \pm 8,3)$ % випадків у групі 3.

Симптоми інтоксикації відмічали в усіх хворих. Слабкість була в підгрупі 1.1 у $(54,5 \pm 7,5)$ % обстежених та у 100 % обстежених підгрупі 1.2, та у $(48,9 \pm 7,5)$ % підгрупі 2.1 та у 100 % підгрупі 2.2, та в $(52,8 \pm 8,3)$ % випадків у групі 3. Гіпертермія менше 37°C спостерігалась в підгрупі 1.1 у $(13,6 \pm 5,2)$ % обстежених та у $(24,4 \pm 6,4)$ % підгрупі 2.1, та в $(11,1 \pm 5,3)$ % випадків у групі 3. Гіпертермія $37\text{--}38^{\circ}\text{C}$ спостерігалась в підгрупі 1.1 у $(68,2 \pm 7,0)$ % обстежених та $(22,2 \pm 13,9)$ % підгрупі 1.2, та у $(57,8 \pm 7,4)$ % підгрупі 2.1 та у $(16,7 \pm 10,8)$ % підгрупі 2.2, та в $(58,3 \pm 8,2)$ % випадків у групі 3.

Таблиця 2.1

**Клінічна характеристика пацієнтів з інфекційним загостренням хронічного бронхіту до початку лікування
(візит 1), % хворих**

Показник	Група хворих				
	1-ша (n = 53)		2-га (n = 57)		3-тя (n = 36)
	підгрупа 1.1 (n = 44)	підгрупа 1.2 (n = 9)	підгрупа 2.1 (n = 45)	підгрупа 2.2 (n = 12)	
1	2	3	4	5	6
Загальний стан:					
– задовільний	50,0 ± 7,5	0	62,2 ± 7,2	0	55,6 ± 8,3
– середньої тяжкості	50,0 ± 7,5	100	37,8 ± 7,2	83,3 ± 10,8	44,4 ± 8,3
– тяжкий	0	0	0	16,7 ± 10,8	0
Кашель:					
– відсутній	0	0	0	0	0
– незначний	22,7 ± 6,3	0	40,0 ± 7,3	0	27,8 ± 7,5
– помірно виражений	54,5 ± 7,5	22,2 ± 13,9	48,9 ± 7,5	16,7 ± 10,8	61,1 ± 8,1
– сильний	22,7 ± 6,3	77,8 ± 13,9	11,1 ± 4,7	83,3 ± 10,8	11,1 ± 5,2
Кількість мокротиння:					
– відсутня	27,3 ± 6,7	0	22,2 ± 6,2	0	16,7 ± 6,2
– менше 30 мл	45,5 ± 7,5	11,1 ± 10,5	51,1 ± 7,5	0	63,9 ± 8,0
– 30–50 мл	27,3 ± 6,7	88,9 ± 10,5	26,7 ± 6,6	100	19,4 ± 6,6

Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4	5	6
Характер мокротиння:					
– відсутнє	$29,5 \pm 6,9$	0	$35,6 \pm 7,1$	0	$25,0 \pm 7,2$
– слизове	$47,7 \pm 7,5$	0	$46,7 \pm 7,4$	0	$61,1 \pm 8,1$
– слизово-гнійне	$18,2 \pm 5,8$	$11,1 \pm 10,5$	$15,6 \pm 5,4$	0	$13,9 \pm 5,8$
– гнійне	$4,5 \pm 3,1$	$77,8 \pm 13,9$	$2,2 \pm 2,2$	$83,3 \pm 10,8$	0
– з домішками крові	0	$11,1 \pm 10,5$	0	$16,7 \pm 10,8$	0
Рясне потовиділення	$56,8 \pm 7,5$	100	$68,9 \pm 6,9$	100	$52,8 \pm 8,3$
Слабкість	$54,5 \pm 7,5$	100	$48,9 \pm 7,5$	100	$52,8 \pm 8,3$
Світлобоязнь	$43,2 \pm 7,5$	100	$33,3 \pm 7,0$	$75,0 \pm 12,5$	$33,3 \pm 7,9$
Суглобові та м'язові болі	$50,0 \pm 7,5$	100	$35,6 \pm 7,1$	$75,0 \pm 12,5$	$41,7 \pm 8,2$
Головний біль	$65,9 \pm 7,1$	100	$73,3 \pm 6,6$	$91,7 \pm 8,0$	$72,2 \pm 7,5$
Гіперемія м'якого піднебіння та задньої стінки зіву	$81,8 \pm 5,8$	$88,9 \pm 10,5$	$88,9 \pm 4,7$	$83,3 \pm 10,8$	$77,8 \pm 6,9$
Гіперемія кон'юнктив	$56,8 \pm 7,5$	$77,8 \pm 13,$	$44,4 \pm 7,4$	$50,0 \pm 14,4$	$50,0 \pm 8,3$
Утруднене носове дихання	$90,9 \pm 4,3$	100	$91,1 \pm 4,2$	$75,0 \pm 12,5$	$86,1 \pm 5,8$
Аускультативні дані:					
– поодинокі на форсованому видиху	$11,4 \pm 4,8$	0	$22,2 \pm 6,2$	0	$13,9 \pm 5,8$
– дифузні сухі хрипи	$36,4 \pm 7,3$	$11,1 \pm 10,5$	$33,3 \pm 7,0$	$25,0 \pm 12,5$	$27,8 \pm 7,5$
– вологі хрипи	$52,3 \pm 7,5$	$88,9 \pm 10,5$	$42,2 \pm 7,4$	$75,0 \pm 12,5$	$56,6 \pm 8,3$
– хрипів немає	0	0	$2,2 \pm 2,2$	0	$2,8 \pm 2,7$

Продовження таблиці 2.1

Температура тіла:					
– менше 37 °С	13,6 ± 5,2	0	24,4 ± 6,4	0	11,1 ± 5,3
– 37–38 °С	68,2 ± 7,0	22,2 ± 13,9	57,8 ± 7,4	16,7 ± 10,8	58,3 ± 8,2
– більше 38 °С	18,2 ± 5,8	77,8 ± 13,9	17,8 ± 5,7	83,3 ± 10,8	30,6 ± 7,7

Примітка. Достовірних відмінностей між групами порівняння немає ($p > 0,05$)

2.2. Методи досліджень

Оцінку загального стану та клініко-інструментальних ознак інфекційного загострення ХБ проводили на початку спостереження (візит 1), на 3–5-й день (візит 2) та 10–14-й (візит 3) від його початку.

Клінічну ефективність терапії визначали за результатами аналізу комплексу клініко-функціональних та лабораторних показників з урахуванням критеріїв, які наведені в Європейському посібнику з клінічної оцінки антимікробних лікарських засобів [97]. Клінічно ефективним лікування вважали, якщо після завершення дослідження повністю зникали (одужання) або значно зменшувались (покращання) вираженість симптомів та функціональних ознак загострення захворювання. При оцінці клінічної ефективності препаратів дослідження враховували результати лікування пацієнтів, які закінчили курс лікування препаратом дослідження, а також тих, що припинили прийом препаратів дослідження внаслідок їхньої неефективності та/або розвитку серйозних небажаних явищ. Безпеку терапії оцінювали за частотою виникнення небажаних явищ, їх тяжкістю та появою клінічно значущих змін показників лабораторних досліджень. Небажаним вважали будь-яке несприятливе явище (в тому числі клінічно значуще відхилення даних лабораторних досліджень), яке виникло у пацієнта під час проведення клінічного дослідження незалежно від того, пов'язано воно чи ні з прийомом даного препарату. Для кожного небажаного явища у відповідності з визначеними критеріями оцінювали зв'язок з препаратом дослідження (сумнівний, можливий, ймовірний, неможливо оцінити, відсутній) та ступінь тяжкості (легкий, середній, тяжкий). Аналіз безпеки та переносимості препаратів дослідження проводили за результатами обстеження усіх рандомізованих пацієнтів, які прийняли хоча б одну дозу препарату, незалежно від того, закінчили вони дослідження чи ні.

До початку спостереження та повторно за наявності клінічно значущих порушень усім хворим виконували загальноклінічний аналіз крові і сечі, біохімічне дослідження крові (визначали рівень білірубіну та креатиніну,

активність трансаміназ). Дослідження проводили в клініко-біохімічній лабораторії НІФП НАМН, яка має свідоцтво про атестацію № ПТ – 473/13, видане ДП «Укрметртестстандарт» 30.12.2013 р., чинне до 29.12.2018 р.

Для проведення гематологічних досліджень використовували гематологічний аналізатор «BC 3000 PLUS», зав. № AC5Ф3794. Діапазон оптичної густини вимірювали згідно даних приладу, фактична похибка вимірювання $\pm 0,1 \%$ (див. «Додаток Б»).

Для проведення біохімічних досліджень використовували біохімічний аналізатор «ВА-88», зав. № ВН55ВВ0496. Діапазон оптичної густини вимірювань згідно даних приладу, фактична похибка вимірювання $\pm 0,1 \%$.

Для проведення диференційної діагностики характеру запального процесу (вірусної або бактеріальної природи) за динамікою вираженості запальної реакції та оцінки адекватності призначеної терапії використовували нефелометричне визначення рівня С-реактивного білка (СРБ) в плазмі крові хворих за допомогою аналітичної системи кількісного визначення специфічних білків «Turbox plus» («Orion Diagnostica», Фінляндія).

Дослідження стану вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (ВРПОЛ) виконане в лабораторії молекулярної біохімії відділу фундаментальних досліджень ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска» НАМН України».

Відомо, що цілісність клітин як морфологічних і функціональних утворень, наявність їх пристосувальних реакцій у відповідь на зміни зовнішнього середовища, в тому числі і взаємодія клітин імунної системи, забезпечують мембрани. Механізмом, що викликають зміни структури мембран і, отже, функціонального стану клітин, вважаються вільнорадикальні реакції перекисного окислення ліпідів. Процесам вільнорадикального перекисного окислення ліпідів відводиться роль універсальної реакції, що забезпечує адекватну відповідь організму на вплив зовнішніх чинників за рахунок зміни швидкості пересування рецепторів по поверхні мембран, активності

мембранозв'язаних ліпідзалежних ферментів, рівня циклічних нуклеотидів, пригнічення або активації процесів транскрипції і синтезу РНК та ін.

Дослідження інтенсивності процесів вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (ВРПОЛ) та білків, а також активність ферментів антиоксидантного захисту проводилось із використанням загальноприйнятих спектрофотометричних та спектрофлуориметричних методів аналізу за допомогою спектрофотометру СФ-46 (фактична похибка вимірювання величин $\delta = \pm 1 \%$) та спектрофлуориметру MPF-4 (фактична похибка вимірювання величин $\delta = \pm 1 \%$).

Для характеристики інтенсивності процесів вільнорадикального окислення в сироватці крові визначали вміст кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів – ТБК-позитивних сполук (в тому числі і МДА) та продуктів вільнорадикального окислення білків – 2,4-динітрофенілгідрозонів (2,4-ДФГ), а також ступінь перекисної модифікації ліпопротеїнів низької та дуже низької густини (ЛПНГ і ЛПДНГ). Оцінювали також активність ферменту мієлопероксидази (МПО) – одного із важливих біохімічних маркерів інтенсивності запального процесу і наявності оксидативного стресу, який секретується активованими нейтрофілами. Про стан ферментної ланки антиоксидантної системи організму робили висновок за активністю супероксиддисмутази (фермент, що каталізує реакцію дисмутації двох супероксидних аніон-радикалів з утворенням перекису водню) і каталази (фермент, що каталізує реакцію розкладу молекули перекису водню з утворенням води).

Референтні значення біохімічних показників ВРПОЛ, що досліджували – малоновий діальдегід 7,8–9,2 мкмоль/мл; каталаза 10,5–14,5 од/л; дієнові кон'югати в ЛПНГ, ЛПДНГ 0,3–0,9 умов. од; супероксиддисмутаза 1700–2200 од/л; 2,4-динітро-фенілгідрозони 4,5–7,5 умов. од/л; мієлопероксидаза 0,00126–0,00310 од/хв.

Вірусологічні дослідження проводили в лабораторії кафедри вірусології ДУ «Національна медична академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України» (завідувачка кафедри, д-р мед. наук, проф. І. В. Дзюблик).

Для вірусологічного дослідження в хворих проводили забір біоматеріалу у вигляді мазку або змиву слизової оболонки носової порожнини. Для встановлення частоти ІЗ ХБ вірусної етіології та виявлення спектра основних вірусних етіологічних агентів ІЗ ХБ проводили вірусологічне обстеження пацієнтів із використанням експрес-діагностики «швидкими» тестами на основі імунохроматографічного методу (ІХА-тести) в поєднанні з молекулярно-біологічною діагностикою (полімеразна ланцюгова реакція з фіксацією результату в реальному часі (realtime-PCR) або з використанням агарозного гелю та забарвленням зразків ДНК бромідом етідію).

Для експрес-діагностики вірусу грипу А і В, аденовірусу та респіраторно-синцитіального 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. Для візуального виявлення специфічної імунної реакції в певній зоні-смузі хроматографічної мембрани, попередньо жорстко сорбованої, необхідні компоненти, які дозволяють сконцентрувати барвник у вигляді забарвленої смуги. Матеріалом для дослідження служили змиви або мазки із слизової оболонки носової порожнини.

Особливості ідентифікації грипу А та В, респіраторно-синцитіального вірусу та аденовірусу «швидким» тестом в залежності від виду біоматеріалу наведена на рисунку 2.1 (матеріал – мазок із слизової оболонки носової

порожнини) та на рисунку 2.2 (матеріал – змив із слизової оболонки носової порожнини).

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. Інтерпретація результатів дослідження наведена на рисунку 2.1 і 2.2.

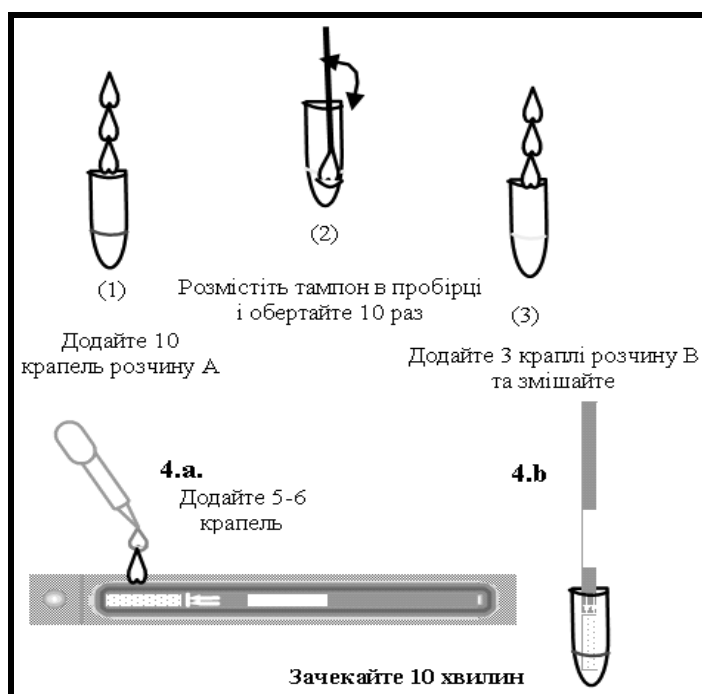


Рис. 2.1. Послідовність ідентифікації вірусу грипу А та В, респіраторно-синцитіального вірусу та аденовірусу «швидким» тестом в мазку зі слизової оболонки носової порожнини.

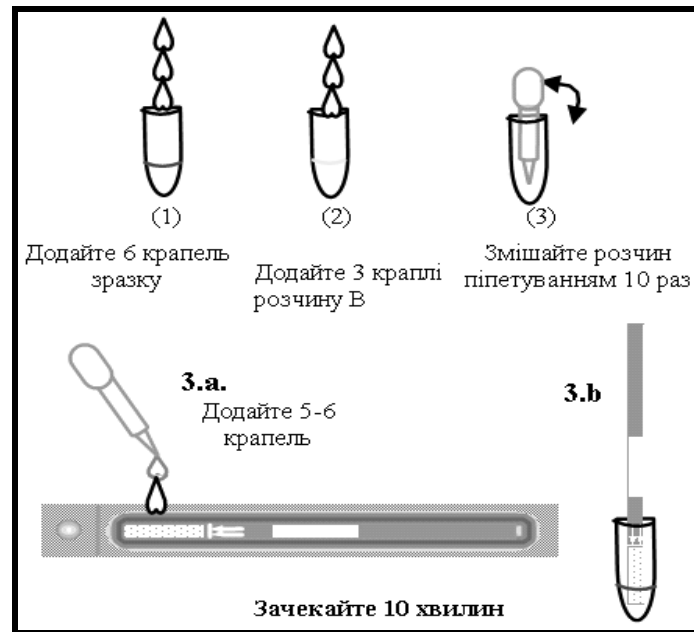


Рис. 2.2. Послідовність ідентифікації вірусу грипу А та В, респіраторно-синцитіального вірусу та аденовірусу «швидким» тестом в змиві зі слизової оболонки носової порожнини.

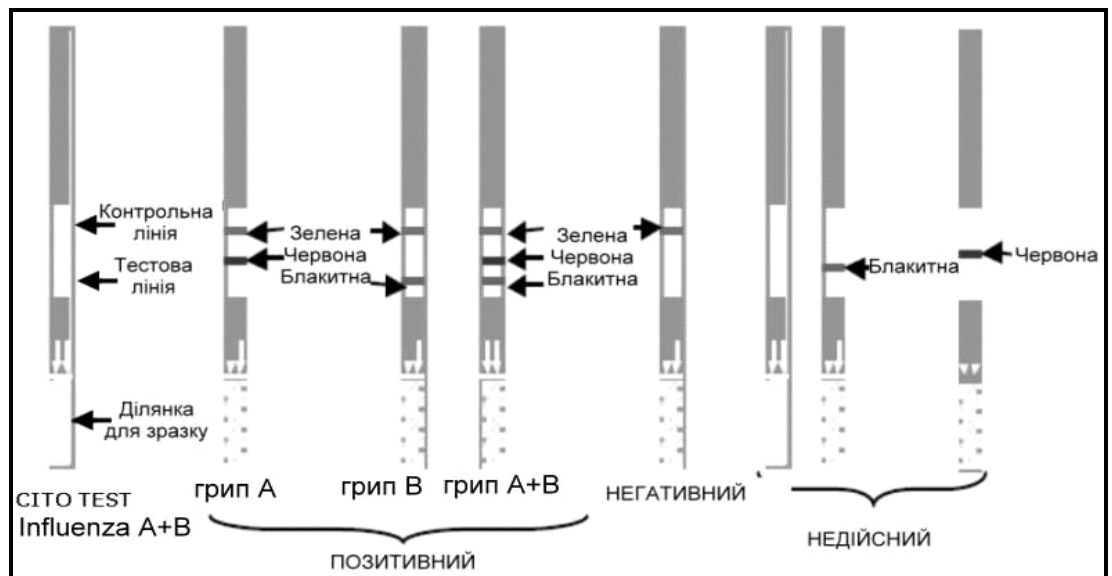


Рис. 2.3. Інтерпретація результату ідентифікації вірусу грипу А та В при застосуванні «швидкого» тесту.

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 вірусологічна та серологічна діагностика, метод флуоресціюючих антитіл та імуноферментний аналіз.

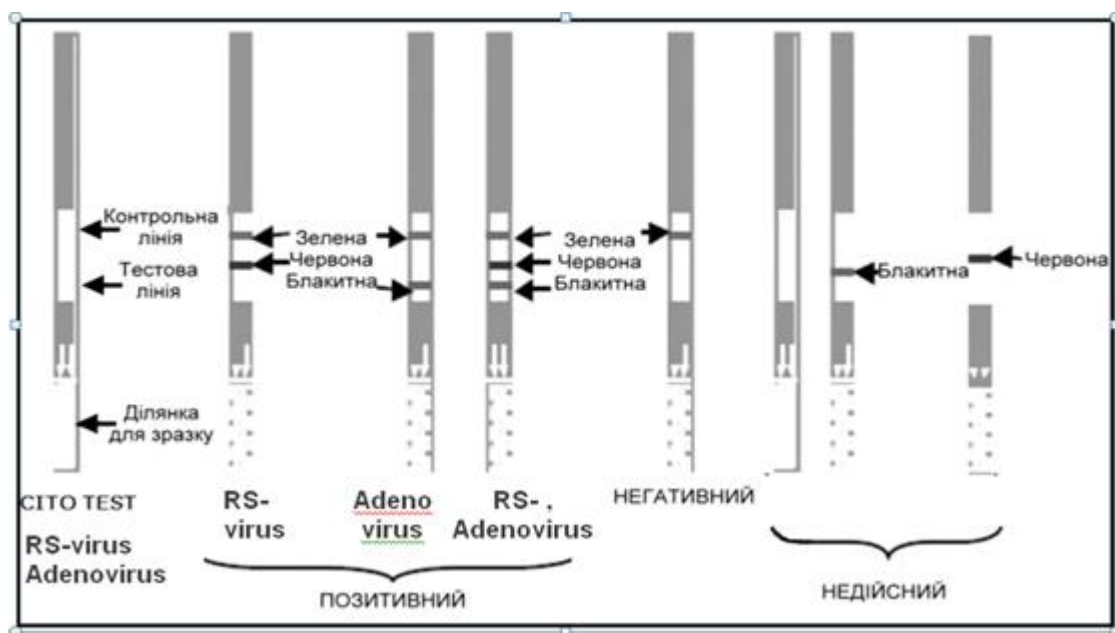


Рис. 2.4. Інтерпретація результату ідентифікації респіраторно-синцитіального вірусу та аденовірусу при застосуванні «швидкого» тесту.

В той же час, відсутність достатньо широкого спектру експрес-тестів, крім діагностиків на вірус грипу А та В, респіраторно-синцитіальний та аденовірус, не дозволила, використовуючи тільки цей метод діагностики, в повній мірі досягти поставленого завдання роботи – встановити повний спектр вірусних збудників у хворих з ІЗ ХБ.

Тому для вірусологічного дослідження в усіх 100 хворих проводили забір біоматеріалу у вигляді мазку або змиву із слизової оболонки носової порожнини. 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 $+4^{\circ}\text{C}$.

В роботі використовували комплекс методичних підходів, що включали в себе 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).

На попередньому етапі в лабораторії кафедри вірусології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України провели вивчення ефективності запропонованого методу діагностики в дослідженнях щодо ролі респіраторних вірусів у розвитку загострення хронічних захворювань дихальних шляхів та оптимізації його діагностики.

Отримані рівні чутливості (100 %) та специфічності (100 %) відповідно ПЛР були співставними таким, що заявлені виробниками, та повністю задовольняли потребу в вирішенні завдань дослідження.

Це спонукало до пошуку використання 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. Увагу привернули молекулярно-біологічні методи, зокрема метод мультиплексної ПЛР у реальному часі.

Для детекції та ідентифікації респіраторних вірусів та бактеріальних збудників інфекційного загострення ХБ використовували метод полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі мультиплексного формату (РЧ-ПЛР-МТ) на чотирьох панелях. Метод засновано на новій технології TOCE-tm, яка робить виявлення декількох патогенів в одному флуоресцентному каналі. Дослідження було проведено за допомогою тест-системи Anyplex TM Respiratory (Південна Корея), що дозволило ідентифікувати 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 одномоменту 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), *Chlamydomphila 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.

На відміну від інших лабораторних методів (культуральних, 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 % [42].

Для ПЛР-дослідження мазки із слизової оболонки носової порожнини брали сухими стерильними тампонами із віскози або дакрону на пластиковій основі. З метою запобігання інактивації вірусів мазок з носової порожнини поміщали в пробірку з 2,0–3,0 мл спеціального вірусного транспортного

середовища або у фізіологічний розчин, яку транспортували у контейнерах з холодоагентом при температурі $+4^{\circ}\text{C}$ до лабораторії кафедри вірусології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України.

За допомогою ПЛР визначали наявність маркерів ДНК/РНК збудників: аденовірусу, бокавірусу, метапневмовірусу, коронавірусу, вірусу грипу А (субтипів Н1, Н3, Н5), вірусу грипу В, РС-вірусу А і В, ріновірусу, коронавірусу.

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 14000 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 ресуспензованого сорбенту. В кожную пробірку 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°C та центрифугували при 14000 об/хв протягом 1 хв. Видаляли рідину над 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 14000 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 14000 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 14000 об/хв. Видаляли рідину над осадом. Пробірку витримували в термостаті протягом 5 хв при 50°C з відкритою кришкою. До осаду додавали 10 мкл гелюючого розчину

та струшували пробірку на вортексі протягом 5–10 с. Пробірку витримували в термостаті протягом 5 хв при 50 °C, а потім центрифугували при 14000 об/хв протягом 1 хв. Рідину над осадом використовували для внесення в реакційну суміш для ПЛР-ампліфікації.

Для проведення ПЛР готували суміш $18 \times (N + 1)$ мкл буферного розчину та $2 \times (N + 1)$ мкл специфічних запалів (праймерів) з дезоксинуклеотидтрифосфатами.

В кожную пробірку вносили по 20 мкл приготованої суміші та гранулу парафіну. В термостаті вміст пробірки нагрівали до 80 °C 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 кожную пробірку на шар парафіну. Також в кожную 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.

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.

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.

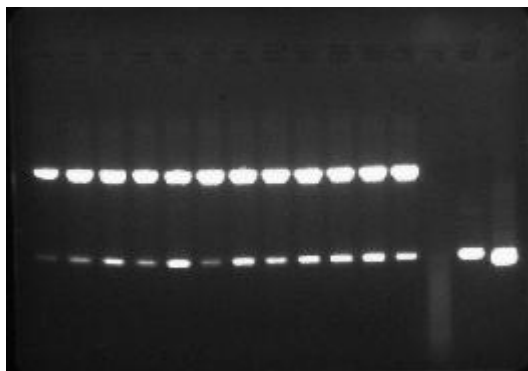


Рис. 2.5. Результат аналізу ПЛР (пластинка 2 % агарозного гелю, забарвлення бромідом етидію).

Збереження баз даних та їх математичну обробку проводили за допомогою ліцензійних програмних продуктів, що входять у пакет Microsoft Office Professional 2000, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297.

Описова статистика (кількість спостережень, середнє значення, помилка середнього значення, частота, відсоток) наведена для усіх показників аналізу з урахуванням їх типу (кількісний, якісний) [98].

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

2.3. Медикаментозна терапія

Оснoву медикaментoзної тeрaпії хворих з ІЗ ХБ склaдaли прoтиінфекційні хіміопрепaрати (антибaктеріальний прeпaрaт тa/або інгaляційний антисептик) в поєднaнні з муколiтикaми тa амінокислoтний прeпaрaт L-аргініну аспaртaт. Зa нaявності супутніх зaхворювaнь хворим призначaли/корегувaли відпoвідну медикaментoзну тeрaпію.

Об'єм тeрaпевтичних зaходів, шлях ввeдeння прeпaратів (інгaляційний, пероральний, парeнтeрaльний) тa мiсце прoвeдeння лікувaння (aмбулaтoрнo, стaціoнaрнo) визначaли зa ступeнем тяжкoсті зaгoстрeння тa відпoвіддю нa пoчaткoвий eтaп тeрaпії. Ступiнь тяжкoсті зaгoстрeння оцінювaли зa рeзультaтaми aнaлізу aнaмнeстичних дaних, тяжкoсті прoявів клінічних симптoмів тa oзнaк і вирaженoсті функціoнaльних порушeнь дихaння тa крoвooбiгу.

При виборі прoтиінфекційнoгo прeпaрaту для кoжнoгo пaцієнтa врaхoвувaли aнaмнeстичні дaні (тривaлість зaгoстрeння, нaявність aлергічних рeакцій нa пeвні гpупи ліків, супутню пaтoлoгію тa вірoгідну пoбічну дію прeпaрaту, пoпeрeдню антибіoтикoтeрaпію тa ін.) тa нaявні дaні щoдo ймoвірних збудників інфекційнoгo прoцeсу тa рiвня їх рeзистeнтності дo антибaктеріальних прeпaратів.

Для муколiтичнoї тeрaпії використoвувaли прeпaрати aмбрoксoл (у дозі 30 мг 3 рaзи нa дoбу всeрeдину) тa/або aцeтилцистeїн (у дозі 600 мг 1 рaз нa дoбу всeрeдину) прoтягoм 7–10 днів.

В якoсті прoтивіруснoї тeрaпії хворим із ІЗ ХБ зaстoсoвувaли інгaляції чeрeз нeбулaйзeр aнтисептичнoгo прeпaрaту дeкaмeтoксину (Дeкacан, Юрія-Фaрм, Укpaїнa) у дозі 2 мл 0,02 % рoзчину 2–3 рaзи нa дoбу прoтягoм 5–7 днів.

Дeкaмeтoксин – це aнтисептик, щo мae прoтимікрoбну, прoтигрибкoву і віруліцидну дію, який кoнцeнтруєтьсa нa цитoплaзмaтичній мeмбpaні (ЦПМ) мікрoбнoї клітини і з'єднуєтьсa з фoсфaтидними гpупaми ліпідів мeмбpaни, порушуючи прoникність ЦПМ мікрoоргaнізмів. Дeкaмeтoксин спрaвляє

виражений бактерицидний вплив на стафілококи, стрептококи, дифтерійну та синьогнійну палички, капсульні бактерії та фунгіцидну дію на дріжджі, дріжджеподібні гриби, збудники епідермофітії, трихофітії, мікроспорії, еритразми, деякі видиплісневих грибів (аспергіли, пеніцили), протистоцидну дію на трихомонади, лямблії, вірусоцидну дію на віруси. Високоактивний відносно мікроорганізмів, стійких до антибіотиків. Утворення стійких до декаметоксину форм при тривалому застосуванні відбувається повільно і не перевищує ефективних концентрацій препарату. Бактеріостатичні (фунгістатичні) концентрації подібні до його бактерицидних (фунгіцидних), вірусоцидних, протистоцидних концентрацій. У процесі лікування декаметоксином підвищується чутливість антибіотикорезистентних мікроорганізмів до антибіотиків. Препарат практично не всмоктується слизовими оболонками, неушкодженою шкірою та рановою поверхнею, таким чином він проявляє місцеву, а не системну дію на організм.

До цієї терапії додатково призначали L-аргініну аспартат у дозі по 5 мл (1 г) 4 рази на день всередину протягом 10 днів. L-аргініну аспартат (Тівортін[®] аспартат, Юрія-Фарм Україна) чинить антигіпоксичну, цитопротекторну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну, мембраностабілізуючу дію. Застосовують засіб внутрішньо, приймають під час їжі. Дорослим рекомендована доза: по 5 мл (1 мірна ложка – 1 г препарату) 3–8 разів на добу. Джерело: Тівортін[®] аспартат, інструкція, застосування препарату Тівортін[®] аспартат, розчин для перорального застосування, 200 мг/мл по 100 мл або по 200 мл у флаконах № 1.

Безпеку терапії оцінювали за частотою виникнення небажаних явищ, їх тяжкістю та появою клінічно значущих змін показників лабораторних досліджень. Небажаним вважали будь-яке несприятливе явище (в тому числі клінічно значуще відхилення даних лабораторних досліджень), яке виникло у пацієнта під час проведення клінічного дослідження незалежно від того, пов'язано воно чи ні з прийомом даного препарату дослідження. Для кожного небажаного явища у відповідності з визначеними критеріями оцінювали зв'язок

з препаратом дослідження (сумнівний, можливий, ймовірний, неможливо оцінити, відсутній) та ступінь тяжкості (легкий, середній, тяжкий). Аналіз безпеки та переносимості препаратів дослідження проводили за результатами обстеження усіх рандомізованих пацієнтів, які прийняли хоча б одну дозу препарату, незалежно від того, закінчили вони дослідження чи ні.

РОЗДІЛ 3

АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ІНФЕКЦІЙНОГО ЗАГОСТРЕННЯ ХРОНІЧНОГО БРОНХІТУ ВІРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Для вирішення завдань дисертаційної роботи була удосконалена схема діагностики ІЗ ХБ вірусної етіології. Для верифікації та оцінки ІЗ ХБ використовували уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги «Кашель у дорослих» наказ МОЗ України від 8 червня 2015 року № 327; уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим і дітям «Гострі респіраторні інфекції» наказ МОЗ України від 16 липня 2014 року.

Запропонована схема передбачає поетапний діагностичний пошук з метою встановлення у хворого клініко-функціональних ознак загострення ХБ, його ступеня тяжкості та ускладнень, визначення наявності інфекційного (вірусного) процесу та лабораторне підтвердження вірусної етіології загострення. Діагностику ІЗ ХБ вірусної етіології проводили в 3 етапи (рис. 3.1).

На 1-му етапі діагностичного пошуку встановлювали клініко-функціональні ознаки загострення ХБ, його ступінь тяжкості та наявність ускладнень.

Діагноз ХБ та його загострення встановлювали за наявності у хворого клінічних і функціональних проявів захворювання.

На 2-му етапі діагностичного пошуку проводили клініко-лабораторне визначення характеру загострення ХБ та наявності його ускладнень. Інфекційний характер загострення ХБ встановлювали за наявністю у хворого клінічних проявів гострого інфекційного процесу дихальних шляхів (ГРВІ), який діагностували за підвищенням температури тіла, симптомами інтоксикації (загальна слабкість, головний біль, почуття жару, лихоманка, біль у м'язах та суглобах, зниження апетиту, нудота, блювання, порушення сну, підвищена пітливість), катаральних явищ (утруднене носове дихання, серозно-слизове або

гнійне виділення з носу, біль в горлі, сухий або продуктивний кашель з виділенням слизово-гнійного або кров'янистого харкотиння, поява грубих сухих або вологих хрипів), наявністю симптомів ураження судин (ін'єкція судин склер і кон'юнктиви, гіперемія ротоглотки, зернистість слизової оболонки м'якого неба, крововилив в слизову оболонку ротоглотки або інші геморагічні прояви, носова кровотеча та ін.).

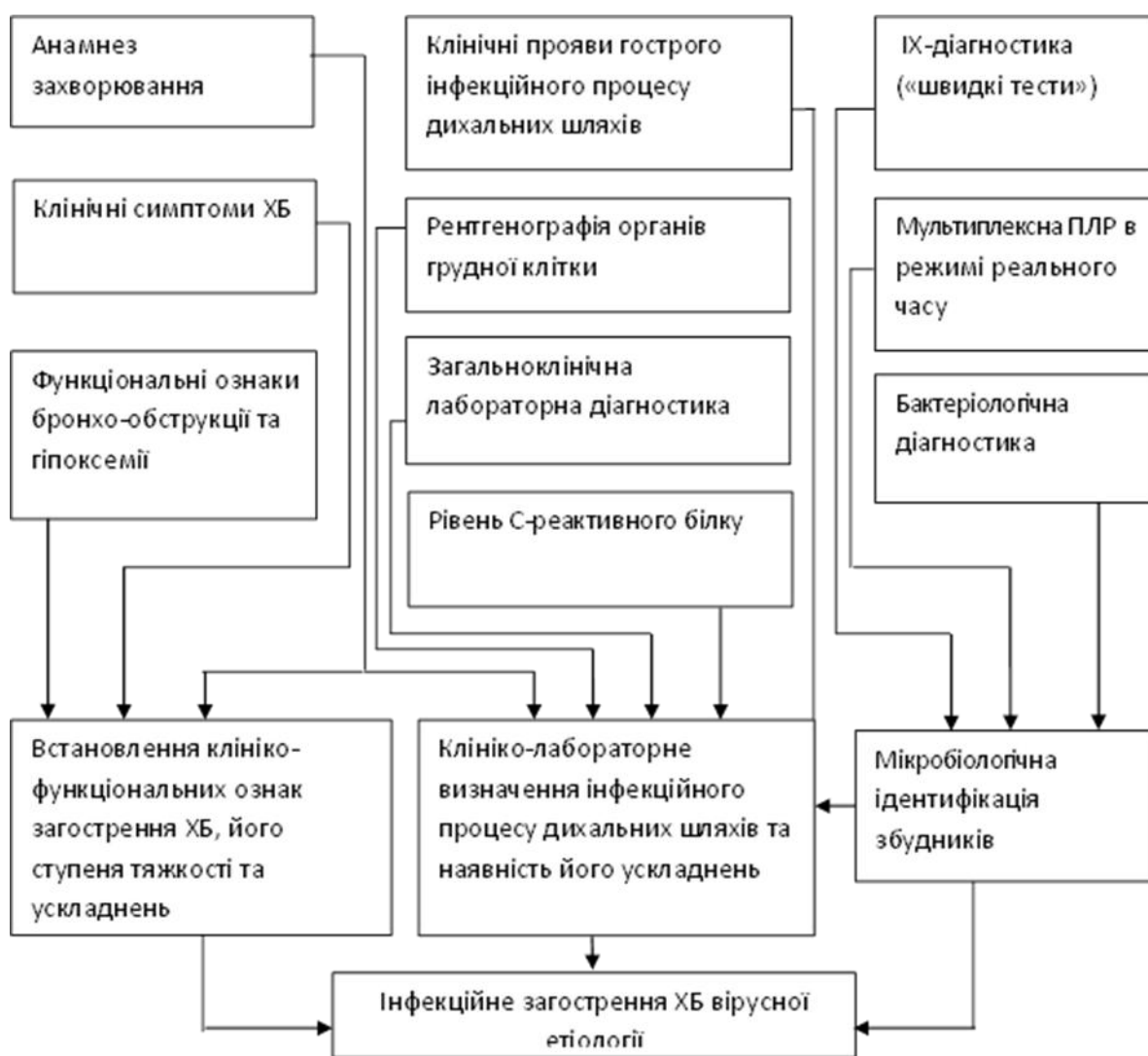


Рис. 3.1. Схема діагностики інфекційного загострення ХБ вірусної етіології.

За наявністю вираженої задишки, гіперпное, ціанозу, появи локальних аускультативних симптомів, особливо після 5 доби від початку загострення, та

за результатами рентгенологічного обстеження хворого визначали наявність легневих ускладнень ГРВІ – пневмонії. Загальноклінічна лабораторна діагностика для встановлення діагнозу вірусної інфекції в цілому неінформативна. При тяжкому перебігу вірусної інфекції може розвинути лейкопенія, в той же час значний лейкоцитоз ($15 \times 10^9/\text{л}$) більш характерний для бактеріальної інфекції та розвитку ускладнень (пневмонія).

Для оцінки вираженості запальної реакції та проведення диференційної діагностики запального процесу вірусної або бактеріальної природи використовували кількісне нефелометричне визначення рівня СРБ. Для доведення доцільності включення в розроблений алгоритм діагностики ІЗ ХБ кількісного визначення СРБ провели моніторинг його рівня у 22 хворих з ІЗ ХБ (у 10 пацієнтів 1-ї групи та у 12 – 2-ї) у вихідному стані (до початку лікування), на 3–5-ту та 10–14-ту добу спостереження (лікування).

Враховуючи дані літератури щодо рівня СРБ при запальних процесах, пацієнти кожної групи були розподілені на початку спостереження на 2 підгрупи – з рівнем СРБ нижче 30 мг/л (підгрупа 1-а (7 пацієнтів, середній рівень СРБ $(18,6 \pm 1,8)$ мг/л) і 2-а (10 пацієнтів, середній рівень СРБ $(17,8 \pm 1,6)$ мг/л) та з рівнем СРБ 30 мг/л і більше – підгрупа 1-б (3 пацієнта, середній рівень СРБ $(40,6 \pm 3,6)$ мг/л) і 2-б (2 пацієнта, середній рівень СРБ $(44,5 \pm 4,5)$ мг/л) (табл. 3.1). реактивного білка (СРБ) в сироватці або плазмі крові хворих з ІЗ ХБ.

Як свідчать наведені в табл. 3.1 дані, в усіх хворих з ІЗ ХБ у вихідному стані (до початку лікування) рівень СРБ достовірно ($p < 0,05$) перевищував референтні значення (менше 5 мг/л) практично здорових осіб, що вказує на наявність запального процесу.

У більшості хворих підгрупи 1-а, у яких у вихідному стані, найбільш вірогідно, мала місце тільки вірусна інфекція, призначення емпіричної антибактеріальної терапії на 5-й день лікування не призвело до суттєвих змін рівня СРБ $(16,8 \pm 1,6)$ мг/л, що свідчить про збереження активності запалення та недостатню ефективність проведеної терапії. Достовірне зниження рівня СРБ у цих хворих спостерігалось лише на 10–14-й день лікування $(8,0 \pm 1,6)$ мг/л,

що повністю співпадало з позитивною клінічною динамікою перебігу захворювання.

Таблиця 3.1

Рівень СРБ у хворих з ІЗХБ, мг/л

Об'єкт спостереження	Вихідний стан	Через 3–5 діб спостереження	Через 10–14 діб спостереження
Підгрупа 1-а (n = 7)	$18,6 \pm 1,8^{\wedge}$	$16,8 \pm 1,6^{*\wedge}$	$8,0 \pm 1,6^{\#}$
Підгрупа 1-б (n = 3)	$40,6 \pm 3,6^{\wedge}$	$30,9 \pm 2,6^{\# \wedge}$	$8,6 \pm 2,6^{\#}$
Підгрупа 2-а (n = 10)	$17,8 \pm 1,6^{\wedge}$	$12,3 \pm 1,6^{\#*\wedge}$	$6,8 \pm 1,6^{\#}$
Підгрупа 2-б (n = 2)	$44,5 \pm 4,5^{\wedge}$	$26,0 \pm 1,5^{\# \wedge}$	$7,1 \pm 1,5^{\#}$

Примітки:

1. * – достовірні відмінності між підгрупами групи пацієнтів ($p < 0,05$);
2. # – достовірні відмінності в порівнянні з вихідним станом ($p < 0,05$);
3. ^ – достовірні відмінності в порівнянні з референтними значеннями ($< 5 \text{ мг/л}$) ($p < 0,05$).

У 2 хворих підгрупи 1-б, у яких у вихідному стані, найбільш вірогідно, мало місце вірусно-бактеріальна інфекція, емпірична антибактеріальна терапія на 5-й день лікування призвела до відчутного клінічного покращання та відповідного достовірного зменшення рівня СРБ ($30,9 \pm 6,6$) мг/л. У 1 хворого цієї підгрупи на фоні відсутності позитивної клінічної динаміки спостерігалось подальше підвищення рівня СРБ, що вказувало на неефективність проведеної антибактеріальної терапії та слугувало додатковим обґрунтуванням її корекції, зокрема призначення іншого антибактеріального препарату. На тлі скоригованої антибактеріальної терапії на 10-й день спостереження у цього хворого, як і решти хворих цієї підгрупи, також було досягнуто достовірного зменшення рівня СРБ при позитивній клінічній динаміці перебігу захворювання.

У хворих 2 групи, в комплексному лікуванні яких застосовували препарат з противірусною дією, позитивна динаміка рівня СРБ була більш вираженою. Так у хворих підгрупи 2-а на 5-й день лікування рівень СРБ складав ($12.3 \pm 1,6$) мг/л, що вказує на достовірне зменшення як в порівнянні з вихідним станом, так із таким підгрупи 1-а, що свідчить про зменшення вираженості запального процесу під впливом адекватної етіотропної терапії та достатню ефективність призначеного лікування. У хворих підгрупи 2-б також відзначали достовірне зниження підвищеного рівня СРБ ($26,0 \pm 1,5$) мг/л та відповідну позитивну динаміку клінічних проявів загострення ХБ під час всього терміну спостереження. При цьому лабораторних або клінічних ознак недостатньої ефективності проведеної емпіричної протиінфекційної терапії, які вимагали би її корекції, не відзначали.

Слід зазначити, що в усіх хворих з ІЗ ХБ наприкінці спостереження рівень СРБ зберігався дещо підвищеним (порівняно з контролем), що вказує на збереження запальної реакції в бронхах, як основного патогенетичного маркера ХБ, що може бути предметом подальшого вивчення для оцінки контрольованості перебігу захворювання та ефективності різних схем лікування.

Таким чином, визначення рівня СРБ в сироватці крові хворих з ІЗ ХБ не тільки відображає інтенсивність запального процесу в бронхах, але може використовуватись для оцінки адекватності проведеного лікування хворих на ХБ.

На 3-му етапі діагностичного пошуку проводили мікробіологічну, імунологічну та генетичну ідентифікацію збудників ІЗ ХБ.

Для визначення ролі вірусів в розвитку загострення ХБ, а також встановлення спектру вірусних збудників, нами був розроблений алгоритм лабораторної діагностики, який полягає в використанні сучасних імунохроматографічних експрес-тестів («швидких» тестів) в поєднанні з молекулярно-біологічною (полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР) та бактеріальною діагностикою.

Швидкість, простота виконання, висока інформативність та відсутність потреби в додаткових кошовних 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 з ІЗ ХБ.

Це спонукало 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. В лабораторії кафедри вірусології НМАПО (зав. кафедрою 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 (загострення хронічного бронхіту) 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 ІЗ ХБ поряд з ПЛР-діагностикою і «швидкими» ІХА-тестами класичного бактеріологічного методу дослідження з мікроскопією мокротиння та посівом матеріалу на поживне середовище обумовлено значною роллю в виникненні ІЗ ХБ бактеріальних збудників та необхідністю проведення відповідної антибактеріальної терапії з урахуванням спектра резистентності виявлених патогенів, дані про яку неможливо отримати іншими методами досліджень.

Отриманий від хворого біологічний матеріал (мазки або змиви з носоглотки, мокрота, бронхоальвеолярні змиви та кров), який необхідно отримати до початку курсу етіотропної терапії, відправляється в бактеріологічну та вірусологічну лабораторії для проведення відповідних бактеріологічних та молекулярно-біологічних методів досліджень. Процедура тестування «швидкими» ІХА-тестами може здійснюватися як в умовах мікробіологічної лабораторії, так й «біля ліжка хворого» в стаціонарних (в приймальному відділенні, маніпуляційному кабінеті) або амбулаторних умовах.

Алгоритм етіологічної діагностики ІЗ ХБ (рис. 3.2) включає в себе наступне.

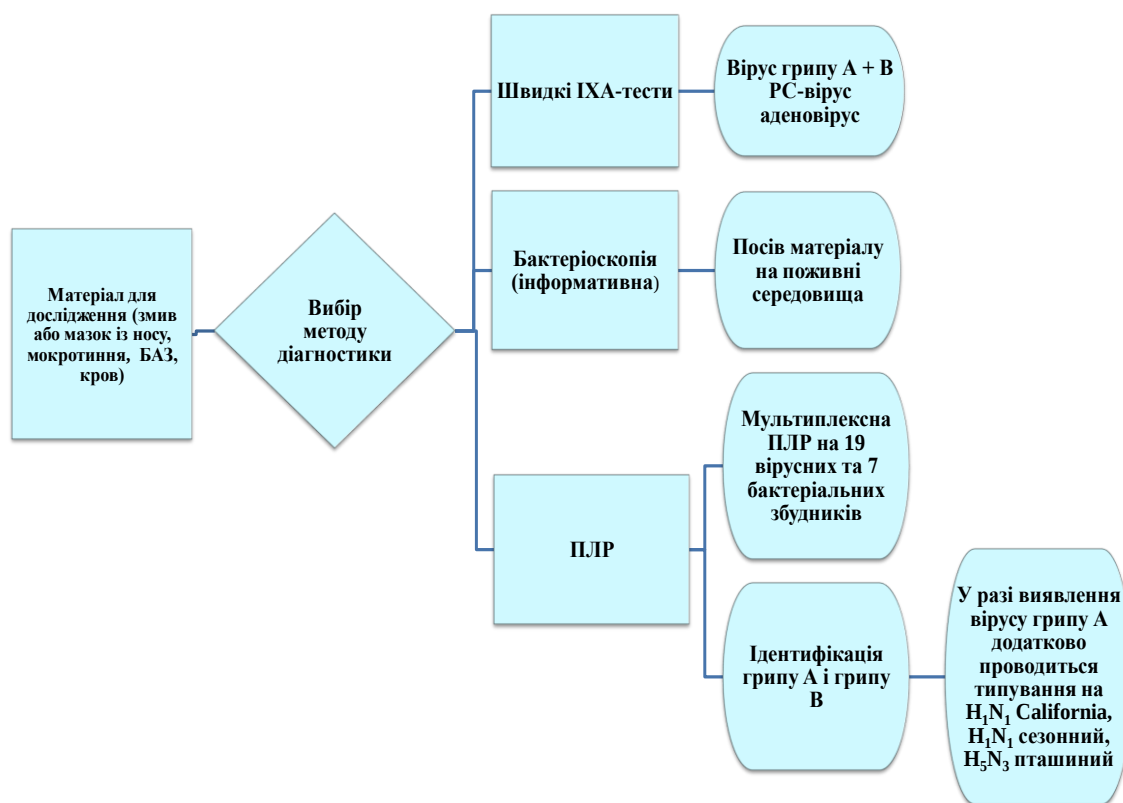


Рис. 3.2. Алгоритм етіологічної лабораторної діагностики збудників у хворих з ІЗ ХБ.

Експрес-тестування (впродовж 10–15 хв) проводять із застосуванням зареєстрованих в Україні сучасних швидких тестів, які дозволяють ідентифікувати віруси грипу А і В, респіраторні аденовіруси та РС-віруси.

Тестування швидкими тестами на *S. pneumoniae* та *L. pneumophila* ми не передбачали внаслідок відсутності зареєстрованих в Україні діагностиків цих патогенів.

Бактеріологічний метод включає 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).

Молекулярно-біологічний метод (мультиплексна ПЛР у реальному часі) застосовується як основний для діагностики бактеріальних та/або вірусних збудників.

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

Позитивні зразки на вірус грипу А відбираються 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)..

Таким чином розроблений алгоритм етіологічної діагностики ІЗ ХБ на основі поєднання класичних бактеріологічних методів, «швидких» імунохроматографічних тестів та мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі допоміг отримати нові дані щодо спектра збудників ІЗ ХБ: у 44,0 % випадках ідентифіковані віруси, у 35,0 % – бактерії, у 21,0 % – вірусно-бактеріальні асоціації. Найбільшу етіологічну значущість серед вірусних збудників мали аденовірус, риновірус та вірус парагрипу (у 18,4–24,5% випадків), серед бактеріальних – *S. pneumoniae*, *H. influenzae* та *M. catarrhalis* (у 15,4–34,6%).

Отримані результати даного розділу опубліковано і відображено у наступних публікаціях:

1. Денисова, О. В. Алгоритм діагностики інфекційного загострення хронічного бронхіту вірусної етіології / О. В. Денисова // Астма та алергія.

2017. №2. С. 36–43. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі *Index Copernicus*.

2. Дослідження спектру та частоти вірусних збудників при інфекційному загостренні хронічного бронхіту / О. Я. Дзюблик, І. В. Дзюблик, М. І. Гуменюк, Н. М. Недлінська, Г. Б. Капітан, Р. Є. Сухін, О. О. Мухін, Л. В. Чечель, О. В. Кукало, О. В. Денисова, В. А. Ячник, Т. М. Багин // Український пульмонологічний журнал. 2016. №3. С. 11–15. Дисертанткою здійснено обстеження хворих, забір матеріалу, написання окремих фрагментів статті. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі *Index Copernicus*.

3. О. В. Денисова. Оптимизация диагностики и лечения вирус-индуцированного обострения хронического бронхита / Собрание научных материалов VIII съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. Ташкент. 2015. С. 285.

4. О. В. Денисова. Оптимизация диагностики и лечения вирус-индуцированного обострения хронического бронхита / Собрание научных материалов IX конгресса Евро-Азиатского респираторного общества и VII конгресс пульмонологов Центральной Азии. Ташкент, 2016. С. 64.

5. Role of viral pathogens in infectious exacerbations of chronic bronchitis [Text] / O. Denysova et al. // Eur. Respir. J. (Abstracts/26 nd Annual Congress) 2016. Vol. 48, Suppl. 60. P. 74.

6. Etiological role of viral pathogens in infectious exacerbation of chronic bronchitis O. Denysova [et al.] // Збірник наукових матеріалів науково-практичної конференції «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів», Тези доповідей. – Івано-Франківськ, 2016. – С.39.

РОЗДІЛ 4

СПЕКТР ВІРУСНИХ ТА БАКТЕРІАЛЬНИХ ЗБУДНИКІВ У ХВОРИХ З ІНФЕКЦІЙНИМ ЗАГОСТРЕННЯМ ХРОНІЧНОГО БРОНХІТУ

За розробленим алгоритмом етіологічної лабораторної діагностики ІЗ ХБ при скринінговому обстеженні 100 пацієнтів у 49 ($49,0 \pm 4,9$) % з них ідентифікували вірусні етіопатогени (табл. 4.1.).

Таблиця 4.1

Поширеність вірусних збудників ІЗ ХБ, ($M \pm m$) %

Вірусний збудник	Кількість ідентифікованих штамів				Поширеність	
	2014 р.	2015 р.	2016 р.	всього	серед хворих, (n = 100)	серед штамів вірусів, (n = 49)
<i>Adenovirus</i>	—	12	0	12	$12,0 \pm 3,3$	$24,5 \pm 6,1$
<i>Bocavirus</i>	—	—	3	3	$3,0 \pm 1,7$	$6,1 \pm 3,4$
<i>Rhinovirus</i>	6	4	3	12	$12,0 \pm 3,3$	$24,5 \pm 6,1$
<i>Respiratory syncytial virus</i>	1	2	0	3	$3,0 \pm 1,7$	$6,1 \pm 3,4$
<i>Methapneumovirus</i>	1	1	2	4	$4,0 \pm 1,9$	$8,2 \pm 3,9$
<i>Coronavirus</i>	—	—	—	—	—	—
<i>Influenza A virus</i>	2	2	—	4	$4,0 \pm 1,9$	$8,2 \pm 3,9$
<i>Influenza B virus</i>	1	1	—	2	$2,0 \pm 1,4$	$4,1 \pm 2,8$
<i>Parainfluenza virus</i>	—	2	7	9	$9,0 \pm 2,9$	$18,4 \pm 5,5$
- Human Parainfluenza virus 1/3	—	2	4	6	$6,0 \pm 2,4$	$12,2 \pm 4,6$
- Human Parainfluenza virus 2/4	—	—	3	3	$3,0 \pm 1,7$	$6,1 \pm 3,4$
Всього	12	23	14	49	$49,0 \pm 4,9$	100

За допомогою методу мультиплексної ПЛР ідентифікували 49 штамів вірусів, методом ІХА (швидкі тести «CITO TEST INFLUENZA A+B»,

«CERTEST RSV–ADENO RESP BLISER TEST») – 18 штамів. Найбільшу етіологічну значущість за весь період спостереження серед вірусних збудників мали аденовірус та риновірус – у $(24,5 \pm 6,1)$ % випадків кожний та вірус парагрипу – у $(18,4 \pm 4,6)$ %. Значно рідше виявляли вірус грипу А і В – у $(8,2 \pm 3,9)$ % та у $(4,1 \pm 2,8)$ % випадків відповідно; респіраторно-синцитіальний вірус – у $(6,1 \pm 3,4)$ % та метапневмовірус – у $(8,2 \pm 3,9)$ % випадків. Слід зазначити, що у 4 хворих одночасно ідентифікували 2 та більше вірусних патогена – у 2 хворих поєднання бокавірусу та аденовірусу, у 1 – бокавірусу та метапневмовірусу та у 1 – респіраторно-синцитіального вірусу, вірусу грипу В та вірусу грипу А типу Н3. Комбінація декількох вірусних патогенів у хворих із ІЗ ХБ може свідчити як про одночасну циркуляцію декількох респіраторних збудників в обстеженій популяції хворих, так і про стан імунологічної реактивності окремих хворих, що може бути предметом подальшого дослідження. Частота виявлення вірусних збудників суттєво залежала від терміну обстеження хворих від початку загострення (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Частота виявлення вірусних збудників ІЗ ХБ від терміну обстеження хворих, ($M \pm m$) % хворих

Термін обстеження хворих від початку ІЗ ХБ, дні	Кількість обстежених хворих з ІЗ ХБ, (n = 100)	Кількість хворих, у яких виявлено вірусний збудник (n = 44)	Частота виявлення вірусних збудників ІЗ ХБ, %
1 – 3	$63,0 \pm 4,8$	$81,8 \pm 5,8$	$57,1 \pm 6,2^*$
4 – 7	$26,0 \pm 4,4$	$18,2 \pm 5,8$	$30,8 \pm 9,1^*$
8 та більше	$11,0 \pm 3,1$	0	0

Примітка. * – достовірна відмінність показника між термінами обстеження ($p < 0,05$).

У перші три дні загострення частота виявлення вірусних збудників становила $(57,1 \pm 6,2)$ %, що достовірно ($p < 0,05$) більше позитивних

результатів вірусологічного обстеження на 4–7 добу загострення – $(30,8 \pm 9,1) \%$. Проведення пошуку вірусних збудників ІЗ ХБ на 8 добу від початку загострення захворювання й пізніше було недоцільним (у жодного з обстежених хворих вірусний збудник не виявили). У хворих із ІЗ ХБ вірусні збудники були виявлені переважно в осінньо-зимовий та зимово-весняний період: у вересні-грудні – у 37,5 % обстежених пацієнтів, у січні-березні – у 46,3 %, що в цілому збіглося із сезонністю захворювання на грип та ГРВІ. Як видно на представленому рисунку 4.1 спектр вірусних збудників ІЗ ХБ: у 2014 р. переважну роль у розвитку ІЗ ХБ мали риновіруси (у 22,2 % обстежених хворих та 50,0 % серед ідентифікованих штамів вірусів), у 2015 р. – аденовіруси (у 22,6 % та 52,2 % відповідно) та у 2016 – віруси парагрипу (у 35,0 та 50,0 %).

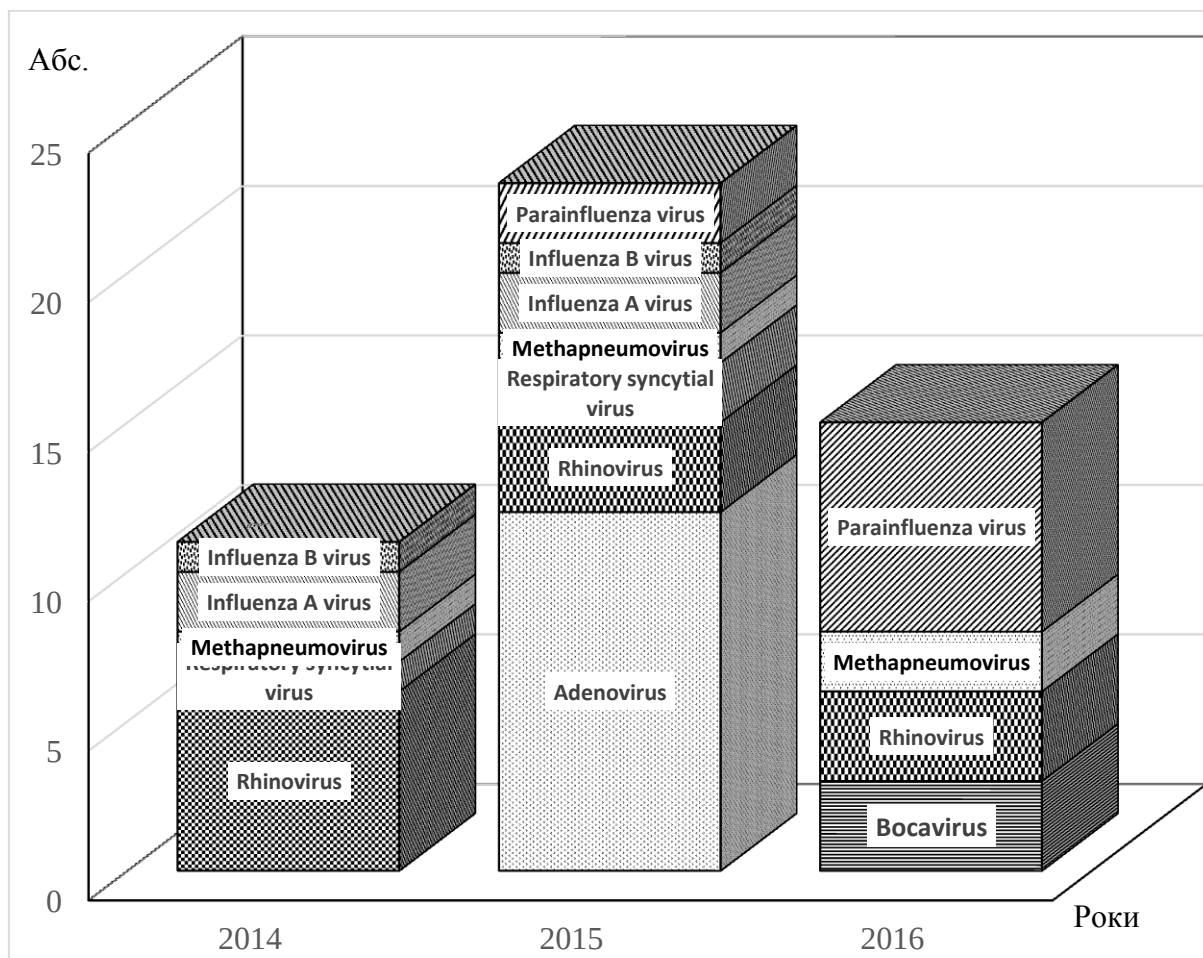


Рисунок 4.1. Спектр ідентифікованих вірусних збудників ІЗ ХБ за періодом обстеження.

Незначна питома вага ідентифікації вірусу грипу А та грипу В у хворих із ІЗ ХБ може бути обумовлена тим, що в основний період проведення вірусологічного обстеження тематичних хворих офіційно зареєстрованої епідемії грипу в м. Києві не було, а також особливостями патогенезу грипу, коли через тяжкість стану хворих проведення вірусологічного обстеження в перші 3 доби від початку захворювання в умовах НІФП було вкрай утруднено.

Таким чином, отримані дані щодо спектру вірусних збудників ІЗ ХБ залежать від сезонної циркуляції того чи іншого виду вірусного патогену, епідеміологічної ситуації в регіоні (м. Київ та Київська область), терміну обстеження хворих та особливостей популяції, що досліджувалась. Тому екстраполяція отриманих даних на інші регіони та популяції (організовані колективи військовослужбовців, навчальні та медичні заклади, будинки догляду за престарілими тощо) може бути тільки з певною корекцією.

Таблиця 4.3

**Частота виділення бактеріальних збудників ІЗ ХБ за даними
бактеріологічного дослідження мокроти, ($M \pm m$) %**

Бактеріальний збудник	Кількість штамів	Поширеність	
		серед хворих, (n = 57)	серед мікробних штамів, (n = 26)
<i>H. influenzae</i>	8	14,0 ± 4,6	30,8 ± 9,1
<i>S. pneumoniae</i>	9	15,8 ± 4,8	34,6 ± 9,3
<i>M. catarrhalis</i>	4	7,0 ± 3,4	15,4 ± 7,1
<i>K. pneumoniae</i>	2	3,5 ± 2,4	7,7 ± 5,2
<i>E. coli</i>	1	1,8 ± 1,7	3,9 ± 3,8
<i>S. aureus</i>	1	1,8 ± 1,7	3,9 ± 3,8
<i>L. pneumophila</i>	1	1,8 ± 1,7	3,9 ± 3,8
Всього	26	45,6 ± 6,6	100

Бактеріологічне дослідження мокротиння проведено за умови його відповідності критеріям інформативності у 57 (31,4 ± 4,2) % хворих з ІЗ ХБ. Виділили 26 штамів бактеріальних етіопатогенів. В етіологічно значущому

титрі *S. pneumoniae* визначили у $(34,6 \pm 9,3)$ % випадків, *H. Influenzae* – у $(30,8 \pm 9,1)$ %, *M. catarrhalis* – у $(15,4 \pm 7,1)$ %, *K. pneumoniae* – $(7,7 \pm 5,2)$ %, *E. coli*, *S. aureus* та *L. pneumophila* – у $(3,9 \pm 3,8)$ % кожний (табл. 4.3). Використання даного алгоритму дозволило встановити етіологічний збудник ІЗ ХБ в цілому у $(67,0 \pm 4,7)$ % хворих, при цьому інформативність мультиплексної ПЛР-діагностики в залежності від застосованих тест систем становила від 44,0 до 67,0 %, класичної мікробіологічної діагностики (за умови відповідності біологічного матеріалу критеріям інформативності) – 45,6 %, а «швидких» ІХА-тестів – 18,0 %.

За допомогою ПЛР-діагностики з використанням мультиплексних тест-систем на 12 респіраторних вірусів етіологічний чинник ІЗ ХБ був виявлений в 44,0 % випадків. Розширення спектра пошуку на 26 вірусно-бактеріальних патогенів (19 вірусних і 7 бактеріальних) дозволило підвищити інформативність етіологічної діагностики до 67,0 % за рахунок ідентифікації бактеріальних, в тому числі атипичних, збудників захворювання. Слід зазначити, що застосування мультиплексних вірусно-бактеріальних тест-систем не тільки дозволяє розширити спектр виявлених етіопатогенів, але й встановити наявність вірусно-бактеріальної мікст-інфекції, що надзвичайно важливо для своєчасного призначення адекватного етіотропного лікування. Досить низка частота ідентифікації збудників ІЗ ХБ за допомогою «швидких» ІХА-тестів (18,0 % серед обстежених хворих та 36,7 % серед ідентифікованих вірусних патогенів) 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 епідеміологічних період.

Таким чином, одночасне застосування трьох різних методичних підходів (класичного бактеріологічного, «швидких» ІХА-тестів та мультиплексної ПЛР в реальному часі) для детекції респіраторних збудників покращує етіологічну діагностику і є ефективним для отримання остаточного результату щодо етіопатогенів ІЗ ХБ.

Узагальнені результати щодо спектру етіопатогенів ІЗ ХБ, які отримані за допомогою розробленого алгоритму етіологічної діагностики, наведені на рис. 4.2.

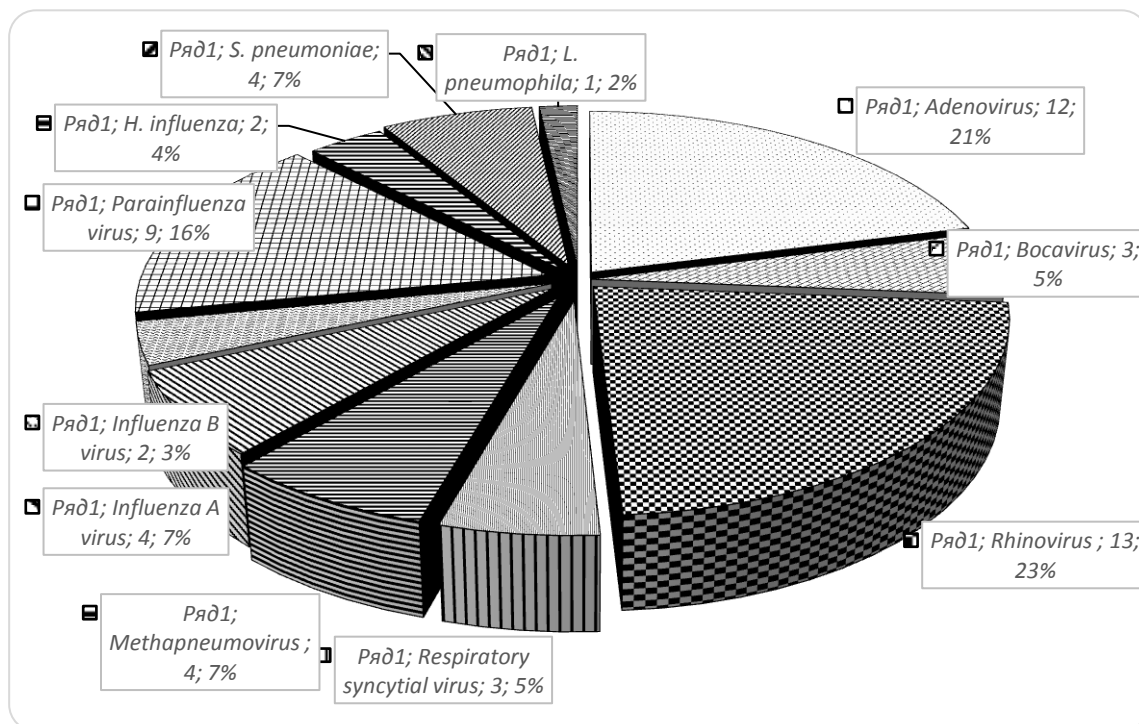


Рисунок 4.2. Спектр збудників у хворих з ІЗ ХБ.

Включення в алгоритм етіологічної діагностики ІЗ ХБ високотехнологічної мультиплексної ПЛР з використанням тест-систем для одночасної ідентифікації вірусних і бактеріальних патогенів надає важливу інформацію стосовно виявлення моно- і ко-інфекцій (вірусно-вірусних або вірусно-бактеріальних асоціацій). Використання алгоритму етіологічної діагностики ІЗ ХБ дозволяє отримати етіологічний діагноз в короткий проміжок часу (за 6–8 год), а у ряді випадків (при застосуванні «швидких» ІХА-тестів) – вже через 10–15 хв, що сприяє своєчасному призначенню адекватного етіотропного лікування.

Отримані результати даного розділу опубліковано і відображено у наступних публікаціях:

1. Дослідження спектру та частоти вірусних збудників при інфекційному загостренні хронічного бронхіту / О. Я. Дзюблик, І. В. Дзюблик, М. І. Гуменюк, Н. М. Недлінська, Г. Б. Капітан, Р. Є. Сухін, О. О. Мухін, Л. В. Чечель, О. В. Кукало, О. В. Денисова, В. А. Ячник, Т. М. Багин // Укр. пульмон. журн. 2016. №3. С. 11–15. *Дисертанткою здійснено обстеження хворих, збір матеріалу, написання окремих фрагментів статті. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

2. Частота і спектр вірусних збудників у хворих з загостренням хронічного бронхіту / О. Я. Дзюблик, С. С. Сімонов, О. В. Денисова, А. С. Свінціцький // Збірка наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2016. С. 431–435. *Дисертанткою здійснено обстеження хворих, збір та аналіз даних.*

3. Денисова. О. В. Оптимизация диагностики и лечения вирус-индуцированного обострения хронического бронхита / Собрание научных материалов VIII съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. Ташкент. 2015. С. 285.

4. Денисова. О. В. Оптимизация диагностики и лечения вирус-индуцированного обострения хронического бронхита / Собрание научных материалов IX конгресса Евро-Азиатского респираторного общества и VII конгресс пульмонологов Центральной Азии. Ташкент, 2016. С. 64.

5. Role of viral pathogens in infectious exacerbations of chronic bronchitis [Text] / O. Denysova et al. // Eur. Respir. J. (Abstracts/26th Annual Congress) 2016. Vol. 48, Suppl. 60. P. 74.

6. Etiological role of viral pathogens in infectious exacerbation of chronic bronchitis O. Denysova [et al.] // Збірник наукових матеріалів науково-практичної конференції «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів», Тези доповідей. – Івано-Франківськ, 2016. – С.39.

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА ІНГАЛЯЦІЙНОГО ЗАСТОСУВАННЯ АНТИСЕПТИЧНОГО ПРЕПАРАТУ ДЕКАМЕТОКСИН ТА АМІНОКИСЛОТНОГО ПРЕПАРАТУ L- АРГІНІНА АСПАРТАТ ПРИ ІНФЕКЦІЙНОМУ ЗАГОСТРЕННІ ХРОНІЧНОГО БРОНХІТУ

За результатами проведених нами мікробіологічних досліджень та літературних даних щодо етіопатогенезу ІЗ ХБ для досягнення мети дослідження – підвищення ефективності лікування хворих із ІЗ ХБ – нами був використаний в терапії таких пацієнтів антисептичний препарат з противірусною активністю декаметоксин та амінокислотний препарат L-аргініну аспартат.

Оптимізація протиінфекційного лікування хворих з ІЗ ХБ була проведена за результатами проспективного дослідження 146 хворих. Усі хворі проходили лікування у відділенні технологій лікування неспецифічних захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Академії медичних наук України» (НІФП НАМН) в період з 2014 до 2016 років. Чоловіків було $(42,5 \pm 4,1) \%$, жінок було $(57,5 \pm 4,1) \%$, середній вік пацієнтів становив $(42,5 \pm 1,1)$ роки.

В залежності від об'єму запланованих терапевтичних заходів пацієнтів дослідження рандомізували простим методом на 3 групи порівняння, які були співставні за статтю, віком та основними клініко-функціональними ознаками ІЗ ХБ.

В дослідження по вивченню ефективності цих препаратів у лікуванні хворих з ІЗ ХБ включали пацієнтів згідно розроблених критеріїв включення/виключення, які наведені у розділі 2.

До складу 1-ї групи включили 53 хворих, у яких основу медикаментозної терапії складали антибактеріальний препарат у поєднанні з мукорегулятором.

До складу 2-ї групи включили 57 хворих, яким до антибіотика та муколітика додатково призначали інгаляції розчину декаметоксину 0,02 % 2 мл 2–3 рази на добу протягом 5–7 днів.

До складу 3-ї групи включили 36 хворих, яким призначали лише муколітичний препарат в поєднанні з інгаляційним застосуванням декаметоксину протягом 5–7 днів.

В залежності від ступеня тяжкості перебігу ІЗ ХБ хворі 1-ї та 2-ї групи додатково були поділені на підгрупи 1.1 і 1.2 та 2.1 і 2.2 відповідно. До складу підгруп 1.2 (9 хворих) та 2.2 (12 хворих) включили пацієнтів з більш тяжким перебігом ІЗ ХБ, а до складу підгруп 1.1 (44 хворих) і 2.1 (45 хворих) та 3 групи (36 хворих) – з нетяжким перебігом ІЗ ХБ.

Групи порівняння (1.2–2.2; 1.1–2.1–3) хворих були повністю співставні ($p > 0,05$) за статтю, віком, тяжкістю та основними клініко-функціональними ознаками ІЗ ХБ.

В усіх випадках протиінфекційна терапія була емпіричною (призначалась до отримання результатів бактеріологічного та вірусологічного досліджень). Об'єм додаткових терапевтичних заходів та шляхи введення препаратів визначалися ступенем тяжкості загострення, супутніми захворюваннями та відповіддю на початковий етап терапії.

Оцінку загального стану хворих та клініко-інструментальних ознак ІЗ ХБ в групах дослідження проводили на початку (візит 1), на 3–5 день (візит 2) та 10–14-й (візит 3) день спостереження (див. таблиці 5.1 –5.3).

Як свідчать наведені в табл. 5.1 дані, на початку лікування групи порівняння за основними клініко-функціональними ознаками ІЗ ХБ суттєво не відрізнялися ($p > 0,05$).

В процесі лікування (табл. 5.2) позитивну динамку клінічних показників спостерігали в усіх групах хворих. Однак у достовірно більшій кількості

пацієнтів 2-ї та 3-ї групи на 3–5 добу зникали або зменшувались прояви інфекційного ураження дихальних шляхів – інтоксикація (достовірне зменшення кількості хворих з лихоманкою, рясним потовиділенням, головним та м'язовим болем), клінічні ознаки запалення верхніх дихальних шляхів (гіперемія слизових оболонок та кон'юнктиви, утруднення носового дихання), інтенсивність кашлю та аускультативні прояви запалення нижніх дихальних шляхів тощо.

Запланована терапія проведена усім хворим в повному обсязі. У 5 ($11,4 \pm 4,7$) % хворих 1-ї групи за клініко-лабораторними даними розвинулося бактеріальне ускладнення (поява гнійного мокротиння та збільшення його кількості), що потребувало призначення іншого антибактеріального препарату та продовження терміну лікування.

У хворих 2-ї та 3-ї груп передчасного припинення лікування внаслідок поганого комплайнсу, розвитку інфекційних ускладнень або побічних токсико-алергічних реакцій не було.

Таблиця 5.1

Клінічна характеристика хворих з ІЗХБ до початку лікування (візит 1), ($M \pm m$) % хворих

Показник	Група хворих				
	1-ша (n = 53)		2-га (n = 57)		3-тя (n = 36)
	підгрупа 1.1 (n = 44)	підгрупа 1.2 (n = 9)	підгрупа 2.1 (n = 45)	підгрупа 2.2 (n = 12)	
1	2	3	4	5	6
Загальний стан:					
– задовільний	50,0 ± 7,5	0	62,2 ± 7,2	0	55,6 ± 8,3
– середньої тяжкості	50,0 ± 7,5	100	37,8 ± 7,2	100	44,4 ± 8,3
– тяжкий	0	0	0	0	0
Кашель:					
– відсутній	0	0	0	0	0
– незначний	22,7 ± 6,3	0	40,0 ± 7,3	0	27,8 ± 7,5
– помірно виражений	54,5 ± 7,5	22,2 ± 13,9	48,9 ± 7,5	16,7 ± 10,8	61,1 ± 8,1
– сильний	22,7 ± 6,3	77,8 ± 13,9	11,1 ± 4,7	83,3 ± 10,8	11,1 ± 5,2
Кількість мокротиння:					
– відсутня	27,3 ± 6,7	0	22,2 ± 6,2	0	16,7 ± 6,2
– менше 30 мл	45,5 ± 7,5	11,1 ± 10,5	51,1 ± 7,5	0	63,9 ± 8,0
– 30–50 мл	27,3 ± 6,7	88,9 ± 10,5	26,7 ± 6,6	100	19,4 ± 6,6

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5	6
Характер мокротиння:					
– відсутнє	$29,5 \pm 6,9$	0	$35,6 \pm 7,1$	0	$25,0 \pm 7,2$
– слизове	$47,7 \pm 7,5$	0	$46,7 \pm 7,4$	0	$61,1 \pm 8,1$
– слизово-гнійне	$18,2 \pm 5,8$	$11,1 \pm 10,5$	$15,6 \pm 5,4$	0	$13,9 \pm 5,8$
– гнійне	$4,5 \pm 3,1$	$77,8 \pm 13,9$	$2,2 \pm 2,2$	$83,3 \pm 10,8$	0
– з домішками крові	0	$11,1 \pm 10,5$	0	$16,7 \pm 10,8$	0
Рясне потовиділення	$56,8 \pm 7,5$	100	$68,9 \pm 6,9$	100	$52,8 \pm 8,3$
Слабкість	$54,5 \pm 7,5$	100	$48,9 \pm 7,5$	100	$52,8 \pm 8,3$
Світлобоязнь	$43,2 \pm 7,5$	100	$33,3 \pm 7,0$	$75,0 \pm 12,5$	$33,3 \pm 7,9$
Суглобові та м'язові болі	$50,0 \pm 7,5$	100	$35,6 \pm 7,1$	$75,0 \pm 12,5$	$41,7 \pm 8,2$
Головний біль	$65,9 \pm 7,1$	100	$73,3 \pm 6,6$	$91,7 \pm 8,0$	$72,2 \pm 7,5$
Гіперемія м'якого піднебіння та задньої стілки зіву	$81,8 \pm 5,8$	$77,8 \pm 13,9$	$88,9 \pm 4,7$	$75,0 \pm 12,5$	$7,8 \pm 6,9$
Гіперемія кон'юнктив	$56,8 \pm 7,5$	$77,8 \pm 13,9$	$44,4 \pm 7,4$	$50,0 \pm 14,4$	$44,0 \pm 8,3$
Утруднене носове дихання	$90,9 \pm 4,3$	$88,9 \pm 10,5$	$91,1 \pm 4,2$	$66,7 \pm 13,6$	$83,3 \pm 6,2$

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5	6
Аускультативні дані: – поодинокі на форсованому видиху – дифузні сухі хрипи – вологі хрипи – хрипів немає	11,4 ± 4,8 36,4 ± 7,3 52,3 ± 7,5 0	0 22,2 ± 13,9 77,8 ± 13,9 0	22,2 ± 6,2 33,3 ± 7,0 42,2 ± 7,4 2,2 ± 2,2	0 58,3 ± 14,2 41,7 ± 14,2 0	13,9 ± 5,8 30,6 ± 7,7 52,8 ± 8,3 2,8 ± 2,7
Температура тіла: – менше 37 °С – 37–38 °С – більше 38 °С	13,6 ± 5,2 68,2 ± 7,0 18,2 ± 5,8	0 33,3 ± 15,7 66,7 ± 15,7	24,4 ± 6,4 57,8 ± 7,4 17,8 ± 5,7	0 58,3 ± 14,2 41,7 ± 14,2	11,1 ± 5,2 61,1 ± 8,1 27,8 ± 7,5

Примітка. Достовірних відмінностей між групами порівняння немає ($p > 0,05$).

Таблиця 5.2

Клінічна характеристика хворих з ІЗХБ протягом лікування (візит 2), ($M \pm m$) % хворих

Показник	Група хворих				
	1-ша (n = 53)		2-га (n = 57)		3-тя (n = 36)
	підгрупа 1.1 (n = 44)	підгрупа 1.2 (n = 9)	підгрупа 2.1 (n = 45)	підгрупа 2.2 (n = 12)	
1	2	3	4	5	6
Загальний стан:					
– задовільний	59,1 ± 7,4 *	22,2 ± 13,9	78,1 ± 7,3	66,7 ± 13,6	66,7 ± 7,9
– середньої тяжкості	40,9 ± 7,4 *	77,8 ± 13,9	28,9 ± 6,8	33,3 ± 13,6	33,3 ± 7,9
– тяжкий	0	0	0	0	0
Кашель:					
– відсутній	0	0	0	0	2,8 ± 2,7
– незначний	29,5 ± 6,9	0	33,3 ± 7,0	0	38,9 ± 8,1
– помірно виражений	52,3 ± 7,5	55,6 ± 16,6	62,2 ± 7,2	41,7 ± 14,2	52,8 ± 8,3
– сильний	18,2 ± 5,8*	44,4 ± 16,6	4,4 ± 3,1	58,3 ± 14,2	5,6 ± 3,8
Кількість мокротиння:					
– відсутня	25,0 ± 6,5	0	40,0 ± 7,3	0	30,6 ± 7,7
– менше 30 мл	56,8 ± 7,5	33,3 ± 15,7	44,4 ± 7,4	66,7 ± 13,6	50,0 ± 8,3
– 30–50 мл	18,2 ± 5,8	66,7 ± 15,7	15,6 ± 5,4	33,3 ± 13,6	19,4 ± 6,6

Продовження таблиці 5.2

1	2	3	4	5	6
Характер мокротиння:					
– відсутнє	$25,0 \pm 6,5$	0	$40,0 \pm 7,3$	0	$33,3 \pm 7,9$
– слизове	$59,1 \pm 7,5$	0	$46,7 \pm 7,4$	0	$52,8 \pm 8,3$
– слизово-гнійне	$13,6 \pm 5,2$	$22,2 \pm 13,9$	$8,9 \pm 4,2$	$50,0 \pm 14,4$	$11,1 \pm 5,2$
– гнійне	$2,3 \pm 2,2$	$55,6 \pm 16,6$	$4,4 \pm 3,1$	$50,0 \pm 14,4$	$2,8 \pm 2,7$
– з домішками крові	0	$22,2 \pm 13,9$	0	0	0
Рясне потовиділення	$52,3 \pm 7,5$ *	$66,7 \pm 15,7$	$31,1 \pm 6,9$ \$	$41,7 \pm 14,2$	$52,8 \pm 8,3$
Слабкість	$52,3 \pm 7,5$ *	$77,8 \pm 13,9$	$31,1 \pm 6,9$ \$	$41,7 \pm 14,2$	$52,8 \pm 8,3$
Світлобоязнь	$43,2 \pm 7,5$	$44,4 \pm 16,6$	$33,3 \pm 7,0$	$33,3 \pm 13,6$	$30,7 \pm 7,7$
Суглобові та м'язові болі	$50,0 \pm 7,5$	$44,4 \pm 16,6$	$35,6 \pm 7,1$	$33,3 \pm 13,6$	$36,1 \pm 8,0$
Головний біль	$65,9 \pm 7,1$	$77,8 \pm 13,9$	$73,3 \pm 6,6$	$50,0 \pm 14,4$	$66,7 \pm 7,9$
Гіперемія м'якого піднебіння та задньої стінки зіву	$81,8 \pm 5,8$	$77,8 \pm 13,9$	$88,9 \pm 4,7$	$75,0 \pm 12,5$	$77,8 \pm 6,9$
Гіперемія кон'юнктив	$56,8 \pm 7,5$	$77,8 \pm 13,9$	$44,4 \pm 7,4$	$50,0 \pm 14,4$	$44,0 \pm 8,3$
Утруднене носове дихання	$90,9 \pm 4,3$	$88,9 \pm 10,5$	$91,1 \pm 4,2$	$66,7 \pm 13,6$	$83,3 \pm 6,2$

Продовження таблиці 5.2

1	2	3	4	5	6
Аускультативні дані:					
– поодинокі на форсованому видиху	11,4 ± 4,8	0	22,2 ± 6,2	0	13,9 ± 5,8
– дифузні сухі хрипи	36,4 ± 7,3	22,2 ± 13,9	33,3 ± 7,0	58,3 ± 14,2	30,6 ± 7,7
– вологі хрипи	52,3 ± 7,5	77,8 ± 13,9	42,2 ± 7,4	41,7 ± 14,2	52,8 ± 8,3
– хрипів немає	0	0	2,2 ± 2,2	0	2,8 ± 2,7
Температура тіла:					
– менше 37 °С	13,6 ± 5,2	0	24,4 ± 6,4	0	11,1 ± 5,2
– 37–38 °С	68,2 ± 7,0	33,3 ± 15,7	57,8 ± 7,4	58,3 ± 14,2	61,1 ± 8,1
– більше 38 °С	18,2 ± 5,8	66,7 ± 15,7	17,8 ± 5,7	41,7 ± 14,2	27,8 ± 7,5

Примітки:

1. * – достовірні відмінності між групами 1.1 та 2.1 ($p < 0,05$).
2. # – достовірні відмінності між групами 1.1 та 3 ($p < 0,05$).
3. \$ – достовірні відмінності між групами 2.1 та 3 ($p < 0,05$).
4. & – достовірні відмінності між групами 1.2 та 2.2 ($p < 0,05$).

Таблиця 5.3

Клінічна характеристика хворих з ІЗХБ наприкінці лікування (візит 3), ($M \pm m$) % хворих

Показник	Група хворих				
	1-ша (n = 53)		2-га (n = 57)		3-тя (n = 36)
	підгрупа 1.1 (n = 44)	підгрупа 1.2 (n = 9)	підгрупа 2.1 (n = 45)	підгрупа 2.2 (n = 12)	
1	2	3	4	5	6
Загальний стан:					
– задовільний	100	100	100	100	100
– середньої тяжкості	0	0	0	0	0
– тяжкий	0	0	0	0	0
Кашель:					
– відсутній	$2,3 \pm 2,2$	0	$4,4 \pm 3,1$	$8,3 \pm 8,0$	$5,6 \pm 3,8$
– незначний	$56,8 \pm 7,5^{* \#}$	$55,6 \pm 16,6$	$93,3 \pm 3,7 \$$	$66,7 \pm 13,6$	$72,2 \pm 7,5$
– помірно виражений	$40,9 \pm 7,4^{* \#}$	$44,4 \pm 16,6$	$2,2 \pm 2,2 \$$	$25,0 \pm 12,5$	$22,2 \pm 6,9$
– сильний	0	0	0	0	0
Кількість мокротиння:					
– відсутня	$29,5 \pm 6,5^{* \#}$	0	$88,9 \pm 4,7 \$$	$41,7 \pm 14,2$	$72,3 \pm 7,5$
– менше 30 мл	$68,2 \pm 7,0^{* \#}$	100 &	$11,1 \pm 4,7 \$$	$50,0 \pm 14,4$	$27,8 \pm 7,5$
– 30–50 мл	$2,3 \pm 2,2$	0	0	$8,3 \pm 8,0$	0

Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4	5	6
Характер мокротиння:					
– відсутнє	$29,5 \pm 6,9$	0	$40,0 \pm 7,3$	$41,7 \pm 14,2$	$33,3 \pm 7,9$
– слизове	$54,5 \pm 7,5$	$66,7 \pm 15,7$	$46,7 \pm 7,4$	$50,0 \pm 14,4$	$52,8 \pm 8,3$
– слизово-гнійне	$15,9 \pm 5,5$	$33,3 \pm 15,7$	$15,3 \pm 2,1$	$8,3 \pm 8,0$	$11,1 \pm 5,2$
– гнійне	0	0	0	0	$2,8 \pm 2,7$
– з домішками крові	0	0	0	0	0
Рясне потовиділення	$40,9 \pm 7,54$	$44,4 \pm 16,6$	$26,7 \pm 6,6$ \$	$41,7 \pm 14,2$	$47,2 \pm 8,3$
Слабкість	$47,7 \pm 7,5$ *	$66,7 \pm 13,6$	$26,7 \pm 6,6$ \$	$50,0 \pm 14,4$	$47,2 \pm 8,3$
Світлобоязнь	$4,5 \pm 3,1$	$11,1 \pm 10,50$	$2,2 \pm 2,2$	$8,3 \pm 8,0$	$2,2 \pm 2,2$
Суглобові та м'язові болі	$27,3 \pm 6,7$	$33,3 \pm 15,7$	$17,8 \pm 5,7$	$22,2 \pm 13,8$	$22,2 \pm 6,9$
Головний біль	$27,3 \pm 6,7$	$33,3 \pm 15,7$	$22,2 \pm 6,2$	$22,2 \pm 13,8$	$30,6 \pm 7,7$
Гіперемія м'якого піднебіння та задньої стінки зіву	$47,7 \pm 7,5$ *	$66,7 \pm 15,7$	$26,7 \pm 6,6$	$50,0 \pm 14,4$	$30,6 \pm 7,7$
Гіперемія кон'юнктив	$27,3 \pm 6,7$	$22,2 \pm 13,9$	$17,8 \pm 5,7$	$22,2 \pm 13,8$	$22,2 \pm 6,9$
Утруднене носове дихання	$56,8 \pm 7,5$ *#	$66,7 \pm 15,7$	$26,7 \pm 6,6$	$50,0 \pm 14,4$	$30,6 \pm 7,7$

Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4	5	6
Аускультативні дані:					
– поодинокі на форсованому видиху	52,3 ± 7,5	22,2 ± 13,9	66,7 ± 7,0	33,3 ± 13,6	72,2 ± 7,5
– дифузні сухі хрипи	36,4 ± 7,3	66,7 ± 15,7	24,4 ± 6,4	58,3 ± 14,2*	13,9 ± 5,8
– вологі хрипи	11,4 ± 4,8	11,1 ± 10,5	8,9 ± 4,2	8,3 ± 8,0	11,1 ± 5,2
– хрипів немає	0	0	0	0	2,8 ± 2,7
Температура тіла:					
– менше 37 °С	75,0 ± 6,5	77,8 ± 13,9	88,9 ± 4,7	91,7 ± 8,0	72,2 ± 7,5
– 37–38 °С	25,0 ± 6,5	22,2 ± 13,9	11,1 ± 4,7	8,3 ± 8,0	27,8 ± 7,5
– більше 38 °С	0	0	0	0	0

Примітки:

1. * – достовірні відмінності між групами 1.1 та 2.1 ($p < 0,05$).
2. # – достовірні відмінності між групами 1.1 та 3 ($p < 0,05$).
3. \$ – достовірні відмінності між групами 2.1 та 3 ($p < 0,05$).
4. & – достовірні відмінності між групами 1.2 та 2.2 ($p < 0,05$).

Дані аналізу клінічних показників наприкінці спостереження (табл. 5.3) свідчать про те, що проведена терапія сприяла досягненню позитивних результатів лікування у всіх пацієнтів груп порівняння: досягнуто достовірного покращання загального стану, зменшення клінічних ознак запалення дихальних шляхів, проявів інтоксикації та інтенсивності кашлю, як основного клінічного прояву загострення ХБ, тощо. Повну ліквідацію загострення (одужання) встановили у $(84,1 \pm 5,5) \%$ хворих 1-ї групи, покращення – у $(15,9 \pm 5,5) \%$, в 2-й групі – у $(91,1 \pm 4,2) \%$ та $(8,9 \pm 4,2) \%$ хворих, в 3-й групі – у $(81,3 \pm 6,9) \%$ та $(18,7 \pm 6,9) \%$ у хворих відповідно. Загальна тривалість загострення у хворих 1-ї групи становила $(8,7 \pm 1,1)$ дня, у хворих 2-ї та 3-ї груп – $(7,1 \pm 0,5)$ та $(7,3 \pm 0,3)$ дня відповідно ($p > 0,05$).

Незважаючи на те, що достовірних відмінностей в результатах лікування між групами порівняння ми не виявили, слід зазначити, що певні переваги в ефективності лікування відмічені у хворих, у яких застосовували інгаляції антисептичного препарату декаметоксину. Перш за все, це стосується ефективності початкової етіотропної терапії та тривалості її застосування. У хворих 2-ї та 3-ї групи терапевтичний ефект досягався більш швидко, майже не було клінічних ознак недостатньої ефективності стартової терапії та розвитку бактеріальних ускладнень (збільшення кількості або гнійності мокротиння, появи клінічних ознак інфекції нижніх дихальних шляхів), що потребувало б корекції антибактеріальної терапії та продовження терміну лікування. Як наслідок, загальна тривалість антибактеріальної терапії у пацієнтів 1-ї групи становила в середньому $(7,8 \pm 0,8)$ дня, а у хворих 2-ї групи – $(5,7 \pm 0,6)$ дня ($p < 0,05$).

Крім цього, інгаляційне застосування протиінфекційного препарату декаметоксину $0,02 \%$ дозволило не тільки досягти високої клінічної ефективності, але й зменшити медикаментозне навантаження на організм хворого та запобігти ризику розвитку можливих токсико-алергічних реакцій.

Висока клінічна ефективність лікування у пацієнтів 3-ї групи, яка не поступається ефективності традиційній системній антибактеріальній терапії

хворих 1.1 та 2.1 підгруп, може свідчити про досить часту невиправданість традиційного використання антибактеріальних препаратів при нетяжкому перебігу загострення ХБ вірусної етіології та можливість проведення монотерапії декаметоксином 0,02 % за відсутності даних щодо тяжкого перебігу загострення.

Таким чином, додаткове інгаляційне застосування декаметоксину 0,02 % в комплексному лікуванні пацієнтів з ІЗ ХБ дозволило зменшити вираженість та тривалість (в середньому на 1–2 дні) проявів інтоксикації та катаральних явищ, скоротити на 1,6 дня тривалість ІЗ ХБ в цілому, а також уникнути невиправданого призначення антибактеріальних препаратів при нетяжкому перебігу ІЗ ХБ або скоротити на 2,1 дня тривалість їх застосування.

Одним із важливих біохімічних маркерів інтенсивності запального процесу і наявності оксидативного стресу у пацієнтів є активність ферменту мієлопероксидази (МПО), який секретується активованими нейтрофілами. Для характеристики інтенсивності вільнорадикальних реакцій в сироватці крові визначали вміст кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) – ТБК-позитивних сполук (в тому числі і МДА), продуктів вільнорадикального окислення білків – 2,4-динітрофенілгідразонів (2,4-ДФГ) і ступінь перекисної модифікації ліпопротеїнів низької та дуже низької густини (ЛПНГ і ЛПДНГ) за методами. Про стан ферментної ланки антиоксидантної системи організму робили висновок за активністю супероксиддисмутази (фермент, що каталізує реакцію дисмутації двох супероксидних аніон-радикалів з утворенням перекису водню) і каталази (фермент, що каталізує реакцію розкладу молекули перекису водню з утворенням води).

Відомо що одним із механізмів патогенезу хронічних запальних захворювань нижніх дихальних шляхів є дисфункція ендотелію, що може призводити до порушення мікроциркуляції в легенях. Крім цього, має місце розвиток системного запалення, що супроводжується зростанням концентрації С-реактивного білка, прозапальних цитокінів – IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α , активності матриксних металопротеїназ, інактивацією антипротеаз та

активацією Т- і В-клітинних механізмів. Системне запалення призводить до інгібування системного ендотеліального синтезу оксиду азоту, може призводити до розвитку ендотеліальної дисфункції.

Для визначення доцільності та ефективності використання в комплексному лікуванні хворих із ІЗ ХБ вірусної етіології амінокислотного препарату L-аргініну аспартат було додатково обстежено та проліковано 20 пацієнтів 3-ї групи. Хворі були розподілені на 2 підгрупи порівняння: до 3-а підгрупи включили 10 пацієнтів, яким проводили комбіновану терапію муколітичним препаратом в поєднанні з інгаляційним застосуванням декаметоксину. До 3-б підгрупи включили 10 пацієнтів, яким до цієї терапії додатково призначали L-аргініну аспартат у дозі 5 мл (1 г) 4 рази на день всередину протягом 10 днів. Віково-статевий склад хворих, вираженість запального процесу в бронхах, ступінь тяжкості перебігу загострення ХБ, в обох підгрупах порівняння були співставними.

Усім хворим проведено клініко-функціональне та лабораторне (біохімічне) обстеження до та після лікування. Стан активності вільнорадикального перекисного окислення ліпідів в усіх вищезазначених хворих вивчали в порівнянні з 10 практично здоровими особами (донорами).

Для визначення клінічної ефективності запропонованого способу лікування оцінювали основні симптоми ІЗ ХБ: тривалість інтоксикації, катаральні явища, кашель, виділення мокротиння та тривалість загострення захворювання в цілому. Клінічні показники ефективності лікування обстежених хворих наведені в таблиці 5.4. Застосування L-аргініну аспартату в комплексному лікуванні пацієнтів із загостренням ХБ вірусної етіології має суттєві статистично вірогідні переваги у порівнянні із хворими, які приймали терапію згідно схеми лікування за прототипом (3-а підгрупа). Тривалість загострення в середньому скоротилась на 2,4 дня ($p < 0,05$), тривалість інтоксикаційного синдрому в середньому на 1,3 дня ($p < 0,05$), тривалість катаральних змін носоглотки в середньому на 1,3 дня ($p < 0,05$). Також

спостерігалась тенденція до більш швидкого припинення кашлю і виділення мокротиння.

Таблиця 5.4

Ефективність лікування хворих із ІЗ ХБ, (М ± m) днів

Показник	3-а підгрупа (n=10)	3-б підгрупа (n=10)	P
Тривалість симптомів інтоксикації	3,8 ± 0,3	2,5 ± 0,3	> 0,05
Тривалість катаральних змін носоглотки	6,2 ± 0,3	4,9 ± 0,3	> 0,05
Тривалість кашлю	5,2 ± 0,3	4,4 ± 0,3	< 0,05
Тривалість виділення мокротиння	4,7 ± 0,3	3,9 ± 0,3	< 0,05
Тривалість загострення	7,3 ± 0,3	4,9 ± 0,2	> 0,05

За результатами проведених біохімічних досліджень (табл. 5.5) встановлено, що у пацієнтів з ІЗ ХБ відбувається інтенсифікація вільнорадикальних окислювальних реакцій, що може призводити до формування оксидативного стресу. На це вказує вірогідне зростання вмісту в крові пацієнтів кінцевих продуктів ПОЛ – ТБК-позитивних продуктів в середньому на 18,0–21,0 %, продуктів вільнорадикального окислення білків на 80,0–86,0 % порівняно з контрольними величинами у донорів. Ці дані вказують на модифікацію структури та функціонального стану білків сироватки крові, таких як альбуміни, глобуліни, фібриноген, плазмін, біологічно активні сполуки білкової природи, ферменти, гормони та ін. У зв'язку з окисленням їх N-кінцевої частини виникає можливість набуття ними антигенних властивостей та розвитку аутоімунних реакцій. Вільнорадикальна модифікація білків гемостазу та фібринолізу є можливою причиною змін реологічних властивостей крові хворих з ІЗ ХБ вірусної етіології. Окрім того, отримані дані свідчать про підвищення атерогенного потенціалу крові в зв'язку зі значним зростанням індексу перекисної модифікації атерогенних ліпопротеїнів. Привертає увагу різке (майже в 4 рази) зростання активності МПО, яка міститься в азурофільних

гранулах нейтрофілів, а також в моноцитах та деяких типах тканинних макрофагів. Після активації фагоцитів відбувається дегрануляція і МПО секретується або всередину фагосоми, або у позаклітинний простір. МПО є важливою складовою антимікробної активності фагоцитів, що забезпечує вроджений неспецифічний імунітет.

Оскільки МПО є катіонним білком, вона може зв'язуватися з від'ємно зарядженою клітинною мембраною, зокрема ендотеліоцитів, і, за наявності субстрату, викликати окисне пошкодження тканин у осередках запалення. Така активація прооксидантних процесів відбувається на тлі значного пригнічення активності ферментних антиоксидантних систем: каталази – на 20,0–24,0 %, СОД – на 31,0–34,0 % порівняно з контрольними величинами активності цих ферментів у донорів.

Проведене лікування призвело до нормалізації величин показників порівняно з їх величинами до початку курсу лікування у хворих із загостренням ХБ. Так, вміст кінцевих продуктів ПОЛ і вільнорадикального окислення білків під впливом комбінованої терапії (антисептик і муколітик) є відповідно на 9,0 і 53,0 % менший порівняно з їх значеннями до початку курсу лікування.

При цьому в бік нормалізації змінилися також величини активності МПО, які, тим не менш, залишались вірогідно вищими за контрольні величини відповідно на 129,0 %. Під впливом цього лікування значно змінилася активність антиоксидантних ферментів в бік нормалізації: активність каталази досягала майже контрольного рівня, залишалась нижчою на 11,0 %, а активність СОД в кінці курсу лікування залишається зниженою на 14,0 % порівняно з контролем. Ці результати дозволяють стверджувати, що під впливом даної терапії у пацієнтів із ІЗ ХБ відбуваються позитивні зрушення стану вільнорадикальних окислювальних систем і антиоксидантної системи захисту. В результаті цього зменшується інтенсивність оксидативного стресу, проте показники, що характеризують ці процеси, не повністю нормалізуються і деякі з них вірогідно відрізняються від контрольних величин.

Таблиця 5.5

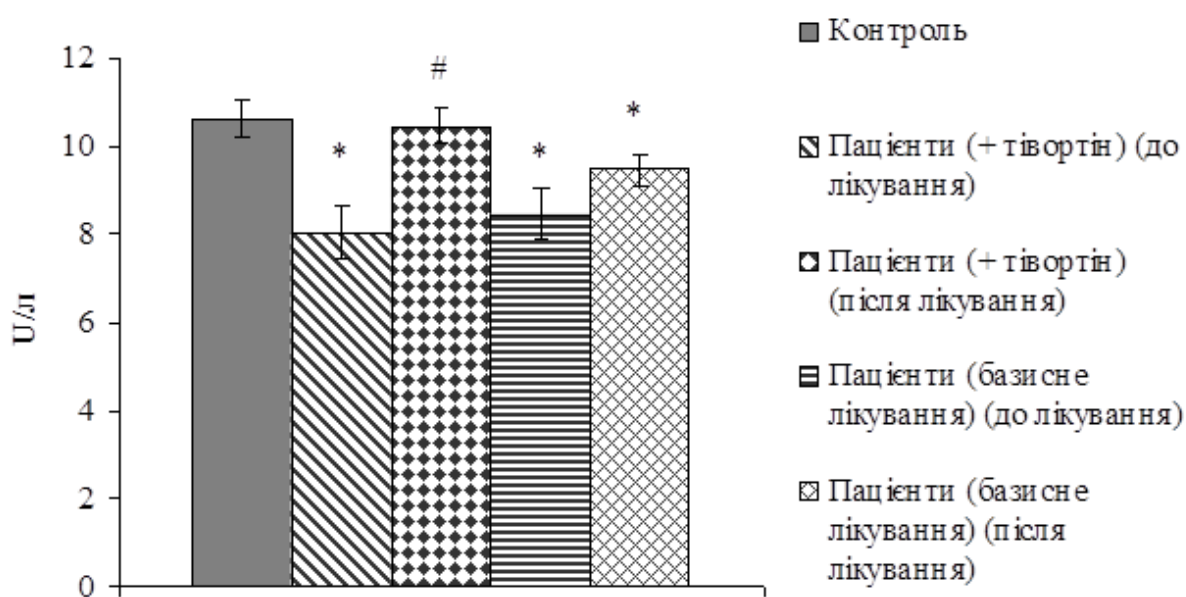
**Показники вільнорадикального окислення білків і ліпідів та антиоксидантного захисту
у пацієнтів із ІЗ ХБ, (М±м)**

Показники	Донори (n = 10)	3-а підгрупа (n = 10)		3-б підгрупа (n = 10)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Продукти вільнорадикального окислення білків, ум.од/мл	3,94 ± 0,2109	7,14 ± 0,4222*	5,04 ± 0,2358*#	7,33 ± 0,4093*	4,02 ± 0,2758#
Продукти вільнорадикального окислення ліпідів (ТБК- позитивні продукти, МДА), мкмоль/мл	8,722 ± 0,1795	10,5280 ± 0,2661*	9,7290 ± 0,1342*#	10,2960 ± 0,2547*	8,8950 ± 0,1264#
Активність каталази, У/л	10,6180 ± 0,4137	8,4620 ± 0,6024*	9,4670 ± 0,3566*	8,0380 ± 0,6049*	10,45 ± 0,3908#
Активність су пероксид- дисмутази, У/мл	1237,6 ± 73,1501	856,9 ± 40,5667*	1059,80 ± 57,3438*#	798,8 ± 47,1581*	1434,4 ± 80,3338*#
Активність мієлопероксидази, ΔE ₄₆₀ /хв	0,0218 ± 0,0046	0,0865 ±0,0105*	0,05 ± 0,0064*#	0,0866 ± 0,0096*	0,0290 ± 0,0056*#

У пацієнтів, яким додатково до комплексної терапії призначали амінокислотний препарат L-аргініну аспартат також відмічалась нормалізація інтенсивності вільнорадикальних процесів, відновлення активності антиоксидантних ферментних систем, і, як результат, зменшення ступеня вираженості оксидативного стресу організму пацієнтів.

Так, у пацієнтів другої групи після курсу лікування вміст кінцевих продуктів ПОЛ і вільнорадикального окислення білків не відрізнявся від контрольних величин.

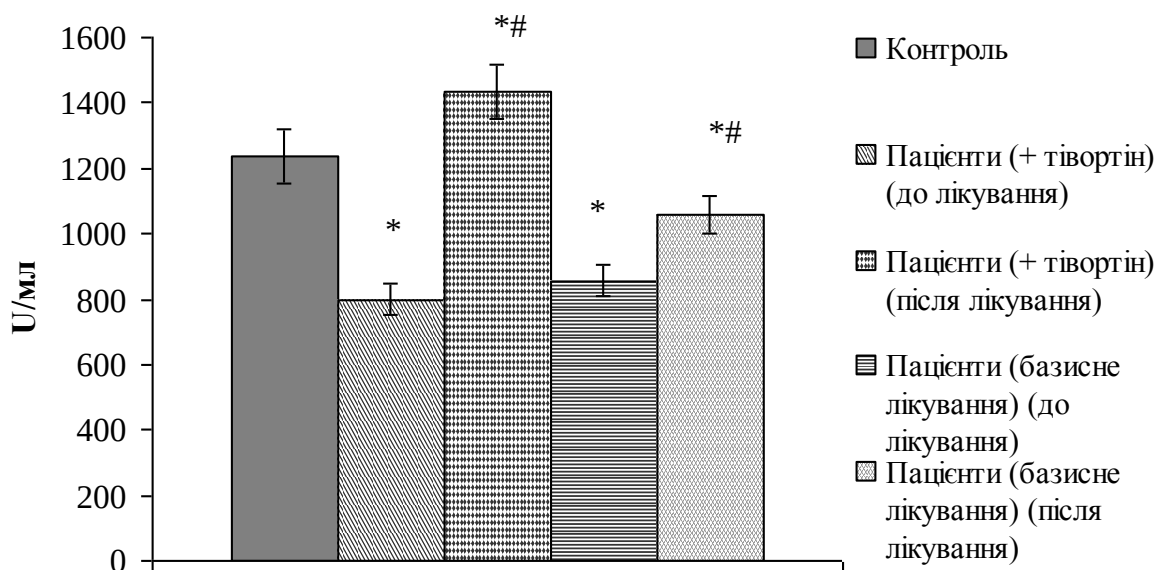
Активність каталази також вірогідно не відрізнялась від контрольних величин, що вказує на повне відновлення її функціональної активності. Важливо відмітити, що активність СОД не тільки повністю відновлюється порівняно з вихідним рівнем, але й є на 16,0 % вищою за контрольні величини.



* - різниця достовірна порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$;

- різниця достовірна порівняно з групою пацієнтів до лікування, $p < 0,05$.

Рис.5.1. Активність каталази у пацієнтів з хронічним бронхітом під впливом L-аргініну аспартату на фоні базисного лікування ($M \pm m$), $n = 10$.



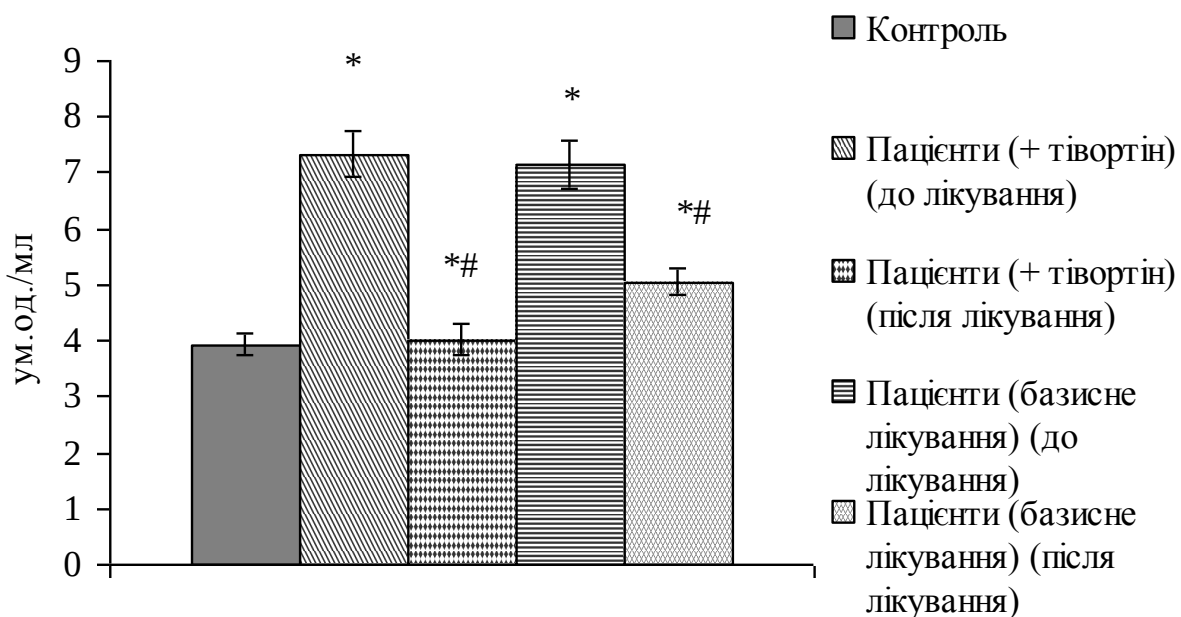
* - різниця достовірна порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$;

- різниця достовірна порівняно з групою пацієнтів до лікування, $p < 0,05$.

Рис. 5.2. Активність супероксиддисмутази у пацієнтів з хронічним бронхітом під впливом L-аргініну аспартату на фоні базисного лікування ($M \pm m$), $n = 10$.

Наведені в табл. 5.5 дані свідчать про позитивну дію на інтенсивність вільнорадикальних окислювальних реакцій та ферментну ланку антиоксидантного захисту організму як основного лікування (антисептик, муколітик), так і терапії із додаванням препарату L-аргініну аспартат.

Водночас терапія з включенням лікарського препарату L-аргініну аспартату за результатами наших досліджень була більш ефективною у порівнянні з групою пацієнтів, які отримували основне лікування без включення цього препарату. При цьому абсолютні значення зрушень усіх показників, що вивчались, в бік їх нормалізації при лікуванні з додаванням препарату L-аргініну вірогідно відрізняються від таких у пацієнтів, що отримували тільки основне лікування. Такий ефект, можливо, пов'язаний з багатограним механізмом дії амінокислоти L-аргініну аспартат на метаболічні процеси в організмі людини.



* - різниця достовірна порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$;

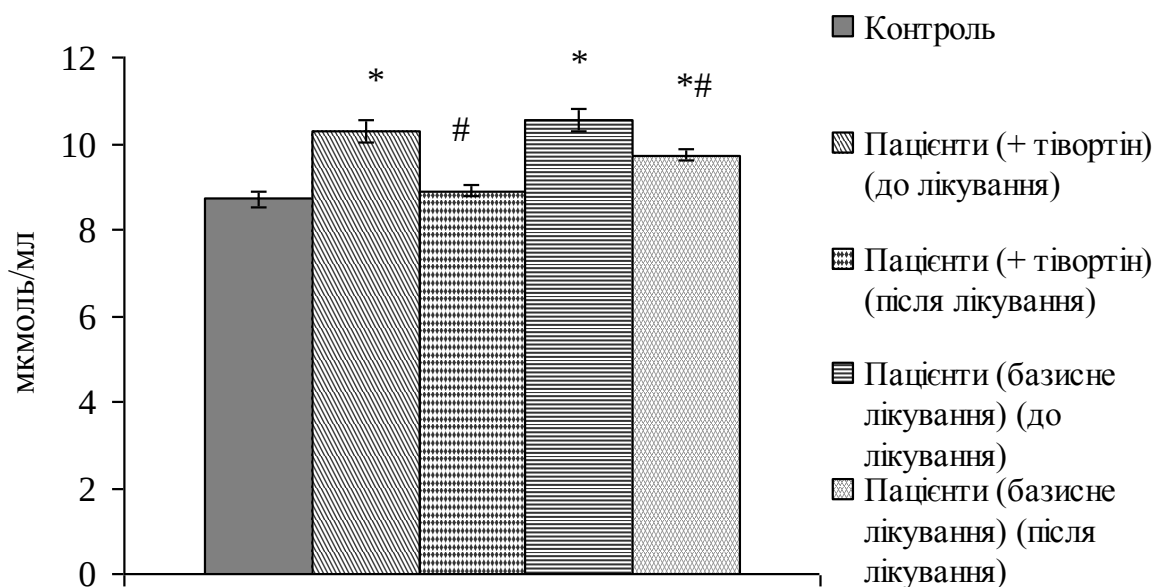
- різниця достовірна порівняно з групою пацієнтів до лікування, $p < 0,05$.

Рис. 5.3. Вміст продуктів вільнорадикального окислення ліпідів (ТБК-позитивні продукти) у пацієнтів з хронічним бронхітом під впливом L-аргініну аспартату на фоні базисного лікування ($M \pm m$), $n = 10$.

Зокрема, L-аргініну аспартат проявляє ендотелійпротекторну дію, зменшуючи ендотеліальну дисфункцію, сприяє покращенню функціонального стану макрофагальної фагоцитуючої системи, збільшенню продукції Т-клітин, зростанню бронхіальної прохідності, покращенню мікроциркуляції в легенях тощо.

Тобто, під впливом комплексного лікування з включенням препарату L-аргініну аспартат відбувається активація антиоксидантних захисних систем організму. За цих умов встановлено також зменшення ступеня вираженості змін активності МПО та величини індексу перекисної модифікації атерогенних ліпопротеїнів в бік їх нормалізації. Величина активності цього ферменту до початку лікування була на 297,0 % вищою за контрольний рівень, після лікування – всього на 33,0 % вище за контроль, що вказує на зменшення

інтенсивності оксидативного стресу і запального процесу в організмі пацієнтів. Така ж направленість змін величини індексу перекисної модифікації атерогенних ліпопротеїнів мала місце під впливом курсового лікування з включенням препарату L-аргініну аспартат. Цей показник після курсового лікування зменшувався та відрізнявся від контролю на 24,0 %, в той час коли до початку курсу терапії його величина була вища за контроль на 67,0 %.



* - різниця достовірна порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$;

- різниця достовірна порівняно з групою пацієнтів до лікування, $p < 0,05$.

Рис. 5.4. Вміст продуктів вільнорадикального окислення ліпідів (ТБК-позитивні продукти) у пацієнтів з хронічним бронхітом під впливом L-аргініну аспартату на фоні базисного лікування ($M \pm m$), $n = 10$.

Таким чином підсумовуючи результати дослідження ми дійшли до висновку, що хронічний бронхіт супроводжується розвитком оксидативного стресу, у формуванні якого приймають участь як ліпідні, так і білкові компоненти крові. Успішне базисне лікування пацієнтів з хронічним бронхітом супроводжується зменшенням інтенсивності вільнорадикальних окислювальних реакцій та збільшенням активності антиоксидантних

ферментних систем, тобто зменшенням вираженості оксидативного стресу. У пацієнтів з хронічним бронхітом включення препарату L-аргініну аспартат в схему базисного лікування забезпечує найбільш виражену нормалізацію показників, оксидативного стресу, у порівнянні з такими за умов тільки базисного лікування.

В якості прикладу ефективності запропонованого способу лікування наводимо опис 2-х клінічних прикладів.

Клінічний приклад № 1.

Хвора Х., 1982 року народження, звернулася до ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» з приводу загострення хронічного бронхіту (медична карта амбулаторного хворого № 3531).

Пацієнтка скаржилась на сильний нападоподібний кашель з відходженням слизової густої мокроти до 30 мл на добу, виражену слабкість. У хворої присутні ознаки ГРВІ: підвищення температури тіла до 38,4 °С, рясне потовиділення, світлобоязнь, біль в суглобах, дискомфорт в носоглотці, утруднене носове дихання.

Хворіє на ХБ 5 років, загострення в середньому 3–4 на рік, середня тривалість загострення 16 діб. Попереднє загострення ХБ було 2 місяці тому в листопаді 2014 року і тривало 16 днів. Нинішнє загострення ХБ розпочалося 14.02.2015 року після переохолодження і контакту з хворим на ГРВІ. До звертання за медичною допомогою лікування не отримувала.

Об'єктивно загальний стан середнього ступеня тяжкості. ЧД – 16 за хв. SpO₂ – 98 %. Шкіра та видимі слизові вологі. Спостерігається виражена гіперемія зіву. Перкуторно над легеньми змін не виявлено. Аускультативно на легеньми жорстке дихання, вологі хрипи білатерально. Тони серця ритмічні, нормальної гучності. ЧСС – 90/хв., АТ – 130/80 мм. рт. ст. Збоку шлунково-кишкового тракту, сечостатевої системи змін не виявили.

Хворій провели комплексне клініко-функціональне, лабораторне і вірусологічне обстеження.

При дослідженні ФЗД порушень не виявили, рентгенологічне обстеження органів грудної клітини без патологічних змін, ЕКГ відповідає нормі.

Вірусологічні дані: за допомогою «швидких» тестів ідентифікували аденовірус; методом ПЛР в реальному часі виявили мікст аденовірусу і бокавірусу (результат отримали через 2 тижні).

Проведено біохімічне дослідження крові для дослідження стану вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (ВРПОЛ).

Клінічний діагноз: Хронічний бронхіт. Фаза інфекційного загострення. ЛН 0 ступеня. ГРВІ.

Для лікування інфекційного загострення хронічного бронхіту хворій призначено: декасан 0,02 % по 2 мл 2 рази на добу інгаляційно за допомогою небулайзера 10 днів та амброксолу гідрохлорид 30 мг 1 таблетка 3 рази на добу 10 днів, Тівортін аспартат 5 мл (1 г) 4 рази на добу per os 10 днів.

На візиті 2, через 3 дні лікування, стан хворої покращився. Симптоми інтоксикації зменшились, однак продовжував турбувати помірної інтенсивності кашель з виділенням до 30 мл/добу слизової мокроти, пітливість, головний біль, слабкість, утруднення носового дихання. Об'єктивно загальний стан задовільний, над легеньми аускультативно жорстке дихання, вологі хрипи білатерально. Перкуторно змін не виявили. ЧД – 16 за хв., SpO₂ – 97 %. Серцеві тони звучні, ритмічні. АТ – 120/80 мм. рт. ст., ЧСС – 62/хв. Збоку кишково-шлункового тракту, сечостатевої системи змін не виявили.

Побічних реакцій терапії не виникало. Було рекомендовано продовжити лікування.

На візиті 3 (10 день лікування) стан хворої значно покращився. Зберігалися скарги на незначний непродуктивний кашель, порушення носового дихання, слабкість. Об'єктивно загальний стан задовільний, над легеньми аускультативно жорстке дихання, поодинокі сухі хрипи. Перкуторно змін не виявили. ЧД – 15 за хв., SpO₂ – 98 %. Серцеві тони звучні, ритмічні. АТ –

120/80 мм. рт. ст., ЧСС – 72/хв. Збоку кишково-шлункового тракту, сечостатевої системи змін не виявили.

Проведено повторне біохімічне дослідження крові для дослідження змін стану вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (ВРПОЛ) після прийому амінокислотного препарату.

Пацієнтка приймала лікування згідно призначеної схеми, змін терапії не було, побічних реакцій не виникало. Пацієнтка відмітила, що загальний стан повернувся до стану перед загостренням 1 день тому назад.

Згідно даних обстеження і скарг хворого загострення тривало 11 днів. Клінічний стан хворого відновився до стану перед загостренням.

Клінічний приклад № 2.

Хвора Л., 1996 року народження, звернулася до ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» з приводу загострення хронічного бронхіту (медична карта амбулаторного хворого № 21272).

Пацієнтка скаржилась на сильний кашель з відходженням гнійної мокроты до 50 мл на добу, виражену слабкість. У хворої присутні ознаки ГРВІ: підвищення температури тіла до 38,2 °С, рясне потовиділення, світлобоязнь, біль в суглобах, біль в горлі, утруднене носове дихання.

Хворіє на ХБ 7 років, загострення в середньому 4 на рік, середня тривалість загострення 18 діб. Попереднє загострення ХБ було 2 місяці тому в 28.11.15 року і тривало 10 днів. Нинішнє загострення ХБ розпочалося 03.01.2016 року після переохолодження і контакту з хворим на ГРВІ. До звертання за медичною допомогою лікування не отримувала.

Об'єктивно загальний стан середнього ступеня тяжкості. ЧД – 16 за хв. SpO₂ – 98 %. Шкіра та видимі слизові чисті. Зів значно гіперемований. Перкуторно над легеньми змін не виявлено. Аускультативно на легеньми жорстке дихання, вологі хрипи білатерально. Тони серця ритмічні, нормальної

гучності. ЧСС – 82/хв., АТ – 110/75 мм. рт. ст. З боку кишково-шлункового тракту, сечостатевої системи змін не виявили.

Хворій провели комплексне клініко-функціональне, лабораторне і вірусологічне обстеження.

ФЗД, рентгенологічне обстеження органів грудної клітини, ЕКГ патологічних змін не виявили.

Вірусологічні дані: за допомогою «швидких» тестів віруси грипу А та В, аденовірус і РС-вірус не ідентифікували; методом ПЛР в реальному часі виявили риновірус (результат отримали через 2 тижні).

При дослідженні ФЗД порушень не виявили, рентгенологічне обстеження органів грудної клітини без патологічних змін, ЕКГ відповідає нормі.

Клінічний діагноз: Хронічний бронхіт. Фаза інфекційного загострення. ЛН 0 ступеня. ГРВІ.

Для лікування інфекційного загострення хронічного бронхіту хворій призначено: амоксицилін 1,0 по 1 таблетці 2 рази на добу 7 діб та амброксолу гідрохлорид 30 мг 1 таблетка 3 рази на добу 10 днів.

На візиті 2, через 3 дні лікування, стан хворої залишається середньої важкості, але спостерігається позитивна динаміка. Симптоми інтоксикації зменшились, однак продовжує турбувати сильний кашель з виділенням до 30 мл/добу слизово-гнійної мокроти, пітливість, головний біль, слабкість, світлобоязнь, міальгії, утруднення носового дихання. Об'єктивно: над легеньми аускультативно жорстке дихання, вологі хрипи білатерально. Перкуторно змін не виявили. Підвищення температури тіла до 37,3 °С, ЧД – 15 за хв., SpO₂ – 99 %. Серцеві тони звучні, ритмічні. АТ – 120/80 мм. рт. ст., ЧСС – 72/хв. Збоку кишково-шлункового тракту, сечостатевої системи змін не виявили.

Побічних реакцій терапії не виникало. Було рекомендовано продовжити лікування.

На візиті 3 (10 день лікування) стан хворої значно покращився. Зберігалися скарги на помірний кашель з виділенням невеликої кількості

слизово-гнійної мокроти, порушення носового дихання, слабкість. Об'єктивно загальний стан задовільний, над легеньми аускультативно жорстке дихання, поодинокі сухі хрипи. Перкуторно змін не виявили. ЧД – 14 за хв., SpO₂ – 98 %. Серцеві тони звучні, ритмічні. АТ – 120/80 мм. рт. ст., ЧСС – 62/хв. Збоку кишково-шлункового тракту, сечостатевої системи змін не виявили.

Пацієнтка приймала лікування згідно призначеної схеми, змін терапії не було, побічних реакцій не виникало. Пацієнтка відмітила, що загальний стан повернувся до стану перед загостренням 1 день тому назад.

Згідно даних обстеження і скарг хворого загострення тривало 14 днів. Клінічний стан хворого відновився до стану перед загостренням.

Отримані результати даного розділу відображено у наступних публікаціях:

1. Ефективність та безпека інгаляційного застосування декаметоксину в лікуванні хворих з інфекційним загостренням хронічного бронхіту / О. Я. Дзюблик, М. І. Гуменюк, Г. Б. Капітан, Н. М. Недлінська, О. В. Денисова // Астма та алергія. 2015. №4. С. 22–28. *Дисертанткою здійснено обстеження хворих, збір та аналіз даних, обробка матеріалу та написання окремих фрагментів статті. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

2. Патогенетичні аспекти лікування вірус індукованого загострення хронічного бронхіту / М. І. Гуменюк, О. Я. Дзюблик, Л. С. Мхітарян, Н. М. Недлінська, В. А. Ячник, О. Б. Кучменко, І. Н. Євстратова, Г. Б. Капітан, О. В. Денисова // Астма та алергія. 2016. №1. С. 27–35. *Дисертанткою здійснено обстеження хворих, збір та аналіз даних. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

3. Денисова. О. В. Оптимизация диагностики и лечения вирус-индуцированного обострения хронического бронхита / Собрание научных материалов VIII съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. Ташкент. 2015. С. 285.

4. Денисова. О. В. Оптимизация диагностики и лечения вирус-индуцированного обострения хронического бронхита / Собрание научных материалов IX конгресса Евро-Азиатского респираторного общества и VII конгресс пульмонологов Центральной Азии. Ташкент, 2016. С. 64.

5. О. В. Денисова. Стан вільнорадикальних окислювальних процесів і стану ферментних антиоксидантних систем у хворих із загостренням хронічного бронхіту / Матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів «Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє». Харків, 2016. – С. 60.

6. О. В. Денисова. Вплив використання L-аргініну на інтенсивність вільнорадикальних окислювальних процесів у хворих із загостренням хронічного бронхіту/ Матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів «Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє». Харків, 2016. – С. 59.

7. Пат. 104030 Україна, МПК9 А 61 К 31/14, А 61 К 38/00, А 61 Р 11/00, А 61 Р 31/00. Спосіб лікування хворих із загостренням хронічного бронхіту вірусної етіології [Текст] / Дзюблик О. Я., Гуменюк М. І., Недлінська Н. М., Капітан Г. Б., Ячник В. А., Сухін Р. Є., Мухін О. О., Денисова О. В.; заявник і власник патенту Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України». № у 2015 06500; заявл. 02.07.15.; опубл. 12.01.16 , Бюл. № 1. – 1 с.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хронічний бронхіт (ХБ) – це хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, що супроводжується підвищеною продукцією мокротиння, зміною його фізико-хімічних властивостей та проявляється хронічним кашлем, що триває 8 тижнів на рік упродовж останніх 2 років [33, 65, 68]. В Україні, за даними офіційної статистики за останні роки, серед хвороб органів дихання у дорослого населення першість належить хронічному бронхіту.

Загострення хронічного бронхіту (ЗХБ) характеризується збільшенням кількості мокроти, періодом нестійкої функції легень з погіршенням повітряного потоку та іншими симптомами. Встановлено, що у пацієнтів з хронічним бронхітом в середньому відмічається від одного до чотирьох і більше загострень упродовж року, причому їх частота з віком може прогресивно збільшуватись [29, 68, 79, 80]. Саме частота загострень є одним із факторів, що зумовлюють якість життя хворих [97]. Відмічається зростання частоти виникнення загострень ХБ в осінній та зимовий періоди. Зокрема визначається пряма кореляція між сезонним підйомом рівня захворюваності на ГРВІ та частотою госпіталізації хворих з ІЗ ХБ. В Україні, як і в інших країнах північного регіону Європи, клімат характеризується поєднанням ряду факторів: низької температури повітря у зимовий та осінній періоди і високої вологості в цей час, холодних вітрів, частою зміною барометричного тиску, низьким ультрафіолетовим фоном. Усі перераховані фактори сприяють циркуляції і трансмісії респіраторних вірусних інфекцій серед населення. На даний час ГРВІ це неконтрольовані інфекції, перед усім через широкий спектр збудників, їх високою контагіозністю, відсутністю для більшості з них вакцинопрофілактики і етіотропної терапії. Загострення ХБ призводять до подальшого зниження функції легень, погіршення якості життя пацієнта та збільшення економічних витрат хворого (відвідувань лікаря, госпіталізації, необхідність в додаткових лікарських засобах т. ін.).

Аналізуючи данні літературних джерел за останні роки можна дійти висновку, що обстеження хворих з ІЗ ХБ складне і недостатньо стандартизоване [65]. На сьогоднішній день відсутні міжнародні та національні протоколи з рекомендаціями щодо алгоритму діагностики ІЗ ХБ.

Інфекційний (вірусний) характер захворювання в загальній терапевтичній практиці встановлюють, як правило, за наявності у хворого клінічних проявів гострого інфекційного процесу дихальних шляхів (гострої респіраторної вірусної інфекції), який діагностують за клінічними ознаками: підвищенням температури тіла, симптомами інтоксикації та катаральними змінами в носоглотці. Однак ці симптоми не є специфічними [33, 64, 65, 117, 133].

Враховуючи данні чисельних вірусологічних досліджень провідну роль у виникненні загострення хронічних захворювань нижніх дихальних шляхів відіграють риновіруси. На даний момент широко досліджені 2 групи риновірусу – тип А та В.

Етіологічним чинником розвитку ІЗ ХБ можуть бути декілька патогенів одночасно: зустрічаються як бактеріальні, так і вірусно-бактеріальні асоціації збудників [117].

Відповідно до сучасних уявлень про етіопатогенез загострення ХБ в лікуванні цих хворих доцільно використовувати комплекс заходів, які забезпечать боротьбу з етіологічним чинником загострення, відновлення дренажної функції бронхів, зниження інтоксикації та протизапальний ефект лікування. Тому основним принципом лікування пацієнтів із загостренням ХБ є муколітична та антибактеріальна терапія і, за необхідністю, бронходилятуюча. У клінічній практиці антибактеріальна терапія пацієнтів з ІЗХБ, як правило, носить емпіричний характер.

Метою даного дослідження є підвищення ефективності лікування хворих із інфекційним загостренням хронічного бронхіту шляхом оптимізації діагностики та лікування із використанням в комплексній терапії інгаляційного антисептика.

Завдання дослідження:

1. Розробити алгоритм етіологічної діагностики інфекційного загострення хронічного бронхіту.
2. Вивчити спектр збудників та частоту виникнення вірус-індукованого загострення ХБ.
3. Оптимізувати комплексне лікування хворих з інфекційним загостренням ХБ шляхом використання декаметоксину та визначити його ефективність.
4. Обґрунтувати доцільність використання в комплексному лікуванні хворих із інфекційним загостренням ХБ амінокислотного препарату L-аргініну аспартату.

В дослідження включали хворих лише за умови їх добровільної згоди з необхідністю призначенням інгаляційної та метаболічної терапії та можливим ризиком виникнення її побічних ефектів, а також відповідності їх критеріям включення і відсутності критеріїв виключення.

Проведено лікування 146 хворих з ІЗ ХБ. Чоловіків було $(42,5 \pm 4,1) \%$, жінок відповідно $(57,5 \pm 4,1) \%$. Середній вік пацієнтів становив $(42,5 \pm 1,1)$ роки. Усі хворі проходили лікування у відділенні технологій лікування неспецифічних захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Академії медичних наук України» (НІФП НАМН).

Інфекційний характер загострення ХБ встановлювали за наявністю у хворого клінічних проявів гострого інфекційного процесу дихальних шляхів: гіперемія м'якого піднебіння, задньої стінки зіву та кон'юнктив, прояви риніту, рясне потовиділення, слабкість, світлобоязнь, суглобові та м'язові болі, головний біль. При клінічному обстеженні у переважної більшості хворих мали місце прояви ГРВІ.

Для проведення диференційної діагностики характеру запального процесу (вірусної або бактеріальної природи) за динамікою вираженості запальної реакції та оцінки адекватності призначеної терапії використовували

нефелометричне визначення рівня С-реактивного білка (СРБ) в плазмі крові хворих за допомогою аналітичної системи кількісного визначення специфічних білків «Turbox plus» («Orion Diagnostica», Фінляндія).

Для виявлення основних етіологічних агентів інфекційного загострення ХБ у 100 хворих провели вірусологічне та мікробіологічне дослідження біологічного матеріалу (мокротиння, змиви або мазки із слизової оболонки носової порожнини) з урахуванням його інформативності та особливості інфекційного процесу (наказ МОЗ України № 30 від 09.02.98 та № 128 від 19.03.2007 р., наказ МОЗ СРСР № 535 від 22.04.1985 р., який адаптований у відповідності до правил GLP).

Для ідентифікації респіраторних вірусів використовували комплекс сучасних методів індикації вірусних антигенів та фрагментів генетичної ДНК або РНК збудників. ПЛР-діагностику проводили на кафедрі вірусології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика (завідувач кафедри проф. І. В. Дзюблик).

Дослідження було проведено за допомогою тест-системи Anyplex™ Respiratory (Південна Корея), що дозволило ідентифікувати 19 респіраторних вірусів та 7 бактеріальних збудників.

Дослідження стану вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (ВРПОЛ) виконане в лабораторії молекулярної біохімії відділу фундаментальних досліджень ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска» НАМН України».

Для вирішення завдань дисертаційної роботи усі включені в дослідження пацієнти були розподілені на 3 групи порівняння в залежності від об'єму протиінфекційних терапевтичних заходів. Групи хворих повністю співставні за статтю, віком, тяжкістю та основними клініко-функціональними ознаками ІЗ ХБ.

До складу 1-ї групи включили 53 хворих, у яких основу медикаментозної терапії складали антибактеріальний препарат в поєднанні з мукорегулятором.

До складу 2-ї групи включили 57 хворих, яким до антибіотика та муколітика додатково призначали інгаляції декаметоксину 0,02 % 2 мл 2–3 рази на добу протягом 5–7 днів («Декасан», виробництва ТОВ «Юрія-Фарм», Україна, РП № UA/5364/01/01 від 03.01.2012 до 03.01.2017).

До складу 3-ї групи включили 36 хворих, яким призначали лише муколітичний препарат в поєднанні з інгаляційним застосуванням декаметоксину 0,02 %.

Для визначення доцільності та ефективності використання в комплексному лікуванні хворих з ІЗ ХБ вірусної етіології амінокислотного препарату L-аргініну аспартату («Тівортін», виробництва ТОВ «Юрія-Фарм», Україна, РП № UA/8954/01/01 від 13.09.2013 до 13.09.2018). Додатково із пацієнтів 3-ї групи виділили 2 підгрупи порівняння: до 3-а підгрупи включили 10 пацієнтів, яким проводили комбіновану терапію муколітичним препаратом в поєднанні з інгаляційним застосуванням декаметоксину. До 3-б підгрупи включили 10 пацієнтів, яким до цієї терапії додатково призначали L-аргініну аспартат у дозі по 5 мл (1 г) 4 рази на день всередину протягом 10 днів.

Оцінку загального стану та клініко-інструментальних ознак інфекційного загострення ХБ проводили на початку спостереження (візит 1), на 3–5-й день (візит 2) та 10–14-й (візит 3) від його початку.

Клінічну ефективність терапії визначали за результатами аналізу комплексу клініко-функціональних та лабораторних показників з урахуванням критеріїв, які наведені в Європейському посібнику з клінічної оцінки антимікробних лікарських засобів [97]. Клінічно ефективним лікування вважали, якщо після завершення дослідження повністю зникали (одужання) або значно зменшувались (покращання) вираженість симптомів та функціональних ознак загострення захворювання. При оцінці клінічної ефективності препаратів дослідження враховували результати лікування пацієнтів, які закінчили курс лікування препаратом дослідження, а також тих, що припинили прийом препаратів дослідження внаслідок їхньої неефективності та/або розвитку серйозних небажаних явищ. Безпеку терапії оцінювали за частотою виникнення

небажаних явищ, їх тяжкістю та появою клінічно значущих змін показників лабораторних досліджень. Небажаним вважали будь-яке несприятливе явище (в тому числі клінічно значуще відхилення даних лабораторних досліджень), яке виникло у пацієнта під час проведення клінічного дослідження незалежно від того, пов'язано воно чи ні з прийомом даного препарату.

Аналіз результатів дослідження проводили за допомогою загальноприйнятих методів варіаційної статистики (Лапач С. М., Чубенко А. В., Бабич П. М., 2002). Описова статистика (кількість спостережень, середнє значення, помилка середнього значення, частота, відсоток) наведена для усіх показників аналізу з урахуванням їхнього типу (кількісний, якісний). Достовірність змін показників у процесі дослідження для кожної групи перевіряли з використанням парного t-критерію Стюдента, критерію Фішера та критерію Манна-Уїтні. Всі статистичні тести виконували для двобічного рівня статистичної значущості ($p < 0,05$).

В усіх хворих були клініко-функціональні ознаки загострення ХБ (поява/збільшення клінічних симптомів ІЗ ХБ) інфекційного характеру (прояви ГРВІ). Клінічною особливістю перебігу захворювання був початок ураження з верхніх дихальних шляхів з подальшою появою або наростанням симптомів ХБ.

Для оцінки вираженості запальної реакції та проведення диференційної діагностики запального процесу вірусної або бактеріальної природи використовували кількісне нефелометричне визначення рівня СРБ. В усіх хворих з ІЗ ХБ у вихідному стані (до початку лікування) рівень СРБ достовірно ($p < 0,05$) перевищував референтні значення (менше 5 мг/л) практично здорових осіб.

Для доведення доцільності включення в розроблений алгоритм діагностики ІЗ ХБ кількісного визначення СРБ провели моніторинг його рівня у 22 хворих з ІЗ ХБ (у 10 пацієнтів 1-ї групи та у 12 – 2-ї) у вихідному стані (до початку лікування), на 3–5-ту та 10–14-ту добу спостереження (лікування).

Враховуючи данні літератури щодо рівня СРБ при різних патологічних процесах, пацієнти кожної групи були розподілені на початку спостереження на 2 підгрупи – з рівнем СРБ нижче 30 мг/л (підгрупа 1-а (7 пацієнтів, середній рівень СРБ $(18,6 \pm 1,8)$ мг/л) і 2-а (10 пацієнтів, середній рівень СРБ $(17,8 \pm 1,6)$ мг/л) та з рівнем СРБ 30 мг/л і більше – підгрупа 1-б (3 пацієнта, середній рівень СРБ $(40,6 \pm 3,6)$ мг/л) і 2-б (2 пацієнта, середній рівень СРБ $(44,5 \pm 4,5)$ мг/л в сироватці або плазмі крові хворих з ІЗ ХБ.

Таким чином, визначення рівня СРБ в сироватці крові хворих з ІЗ ХБ не тільки відображає інтенсивність запального процесу в бронхах, але може використовуватись для оцінки адекватності проведеного лікування хворих на ХБ.

Для визначення ролі вірусів в розвитку загострення ХБ, а також встановлення спектру вірусних збудників, нами був розроблений алгоритм лабораторної діагностики, який полягає в використанні сучасних імунохроматографічних експрес-тестів («швидких» тестів) в поєднанні з молекулярно-біологічною (полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР) та бактеріальною діагностикою.

За розробленим алгоритмом етіологічної лабораторної діагностики ІЗ ХБ при скринінговому обстеженні 100 пацієнтів у $(49,0 \pm 4,9)\%$ з них ідентифікували вірусні етіопатогени. За допомогою методу мультиплексної ПЛР ідентифікували 49 штамів вірусів, методом ІХА («швидкі тести» «CITO TEST INFLUENZA A+B», «CERTEST RSV–ADENO RESP BLISER TEST») – 18 штамів. Найбільшу етіологічну значущість за весь період спостереження серед вірусних збудників мали аденовірус та риновірус – у $(24,5 \pm 6,1)\%$ випадків кожний та вірус парагрипу – у $(18,4 \pm 4,6)\%$. Значно рідше виявляли віруси грипу А та В – у $(8,2 \pm 3,9)\%$ та у $(4,1 \pm 2,8)\%$ випадків відповідно; респіраторно-синцитіальний вірус – у $(6,1 \pm 3,4)\%$ та метапневмовірус – у $(8,2 \pm 3,9)\%$ випадків.

Слід зазначити, що у 4-х хворих одночасно ідентифікували 2 та більше вірусних патогена – у 2-х хворих поєднання бокавірусу та аденовірусу, у 1 –

бокавірусу та метапневмовірусу та у 1 – респіраторно-синцитіального вірусу, вірусу грипу В та вірусу грипу А типу Н3. Комбінація декількох вірусних патогенів у хворих з ІЗХБ може свідчити як про одночасну циркуляцію декількох респіраторних збудників в обстеженій популяції хворих, так і про стан імунологічної реактивності в окремих хворих, що може бути предметом подальшого дослідження.

Частота виявлення вірусних збудників суттєво залежала від терміну обстеження хворих від початку загострення. У перші три дні загострення частота виявлення вірусних збудників була найбільшою і становила $(57,1 \pm 6,2) \%$; а на 4 – 7 добу загострення – $(30,8 \pm 9,1) \%$. Проведення пошуку вірусних збудників ІЗ ХБ на 8 добу від початку загострення захворювання й пізніше було недоцільним (у жодного з обстежених хворих вірусний збудник не виявили).

У хворих із ІЗ ХБ вірусні збудники були виявлені переважно в осінньо-зимовий та зимово-весняний період: у вересні-грудні – у 37,5 % обстежених пацієнтів, у січні-березні – у 46,3 %, що в цілому збіглося із сезонністю захворювання на грип та ГРВІ. Спектр вірусних збудників ІЗ ХБ має чітко виражений сезонний характер, якій залежить від періоду проведення обстеження – у 2014 р. переважну роль у розвитку ІЗ ХБ мали риновіруси (у 22,2 % обстежених хворих та 50,0 % серед ідентифікованих штамів вірусів), у 2015 р. – аденовіруси (у 22,6 % та 52,2 % відповідно) та січні-березні 2016 – віруси парагрипу (у 35,0 та 50,0 %).

Бактеріологічне дослідження мокротиння проведено за умови його відповідності критеріям інформативності у 57 $(31,4 \pm 4,2) \%$ хворих з ІЗ ХБ. Виділили 26 штамів бактеріальних етіопатогенів. В етіологічно значущому титрі *S. pneumoniae* визначили у $(34,6 \pm 9,3) \%$ випадків, *H. influenzae* – у $(30,8 \pm 9,1) \%$, *M. catarrhalis* – у $(15,4 \pm 7,1) \%$, *K. pneumoniae* – $(7,7 \pm 5,2) \%$, *E. coli*, *S. aureus* та *L. pneumophila* – у $(3,9 \pm 3,8) \%$ кожний.

Таким чином, одночасне застосування трьох різних методичних підходів (класичного бактеріологічного, «швидких» ІХА-тестів та мультиплексної ПЛР в реальному часі) для детекції респіраторних збудників покращує етіологічну діагностику і є ефективним для отримання остаточного результату щодо етіопатогенів ІЗ ХБ. Включення в алгоритм етіологічної діагностики ІЗ ХБ 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).

За результатами цього етапу дослідження був розроблений алгоритм діагностики ІЗ ХБ. Слід зазначити, що застосування мультиплексних вірусно-бактеріальних тест-систем не тільки дозволяє розширити спектр виявлених етіопатогенів, але й встановити наявність вірусно-бактеріальної мікст-інфекції, що надзвичайно важливо для своєчасного призначення адекватного етіотропного лікування.

Оптимізація протиінфекційного лікування хворих із ІЗ ХБ була проведена за результатами проспективного дослідження 146 хворих, які знаходились під спостереженням та лікувались у відділенні технологій лікування неспецифічних захворювань легень НІФП НАМН з 2014 по 2016 рр. Усі включені в дослідження пацієнти були розподілені на 3 групи порівняння в залежності від об'єму протиінфекційної терапії.

До складу 1-ї групи включили 53 хворих, у яких основу медикаментозної терапії складали антибактеріальний препарат в поєднанні з мукорегулятором.

До складу 2-ї групи включили 57 хворих, яким до антибіотика та муколітика додатково призначали інгаляції декаметоксину 0,02 % 2 мл 2–3 рази на добу протягом 5–7 днів.

До складу 3-ї групи включили 36 хворих, яким призначали лише муколітичний препарат в поєднанні з інгаляційним застосуванням декаметоксину 0,02 %.

В залежності від ступеня тяжкості перебігу ІЗ ХБ хворі 1-ї та 2-ї групи додатково були поділені на підгрупи 1.1 і 1.2 та 2.1 і 2.2 відповідно. До складу підгруп 1.2 (9 хворих) та 2.2 (12 хворих) включили пацієнтів з більш тяжким перебігом ІЗХБ, а до складу підгруп 1.1 (44 хворих), 2.2 (45 хворих) та 3 групи (36 хворих) – з нетяжким перебігом ІЗ ХБ.

В усіх випадках протиінфекційна терапія була емпіричною (призначалась до отримання результатів бактеріологічного та вірусологічного досліджень). Об'єм додаткових терапевтичних заходів та шляхи введення препаратів визначалися ступенем тяжкості загострення, супутніми захворюваннями та відповіддю на початковий етап терапії.

В процесі лікування позитивну динамку клінічних показників ми спостерігали в усіх групах хворих. Однак у достовірно більшій кількості пацієнтів 2-ї та 3-ї групи на 3–5 добу зникали або зменшувались прояви інфекційного ураження дихальних шляхів – інтоксикація (достовірне зменшення кількості хворих з лихоманкою, рясним потовиділенням, головним та м'язовим болем), клінічні ознаки запалення верхніх дихальних шляхів (гіперемія слизових оболонок та кон'юнктиви, утруднення носового дихання), інтенсивність кашлю та аускультативні прояви запалення нижніх дихальних шляхів тощо.

У $5 (11,4 \pm 4,7) \%$ хворих 1 групи за клініко-лабораторними даними розвинулося бактеріальне ускладнення (поява гнійного мокротиння та збільшення її кількості), що потребувало призначення іншого антибактеріального препарату та продовження терміну лікування. Дані аналізу клінічних показників наприкінці спостереження свідчать про те, що проведена терапія сприяла досягненню позитивних результатів лікування у всіх пацієнтів груп порівняння: досягнуто достовірного покращання загального стану, зменшення клінічних ознак запалення дихальних шляхів, проявів інтоксикації та інтенсивності кашлю, як основного клінічного прояву загострення ХБ, тощо. Повну ліквідацію загострення (одужання) встановили у $(84,1 \pm 5,5) \%$ хворих 1-ї групи, покращення – у $(15,9 \pm 5,5) \%$, в 2-й групі – у $(91,1 \pm 4,2) \%$ та

($8,9 \pm 4,2$) % хворих, в 3-й групі – у ($81,3 \pm 6,9$) % та ($18,7 \pm 6,9$) % у хворих відповідно. Загальна тривалість загострення у хворих 1-ї групи становила ($8,7 \pm 1,1$) дня, у хворих 2-ї та 3-ї груп – ($7,1 \pm 0,5$) та ($7,3 \pm 0,3$) дня відповідно ($p > 0,05$).

Незважаючи на те, що достовірних відмінностей в результатах лікування між групами порівняння ми не виявили, слід зазначити, що певні переваги в ефективності лікування відмічені у хворих, у яких застосовували інгаляції антисептичного препарату декаметоксину. Перш за все, це стосується ефективності початкової етіотропної терапії та тривалості її застосування. У хворих 2-ї та 3-ї групи терапевтичний ефект досягався більш швидко, майже не було клінічних ознак недостатньої ефективності стартової терапії та розвитку бактеріальних ускладнень (збільшення кількості або гнійності мокротиння, появи клінічних ознак інфекції нижніх дихальних шляхів), що потребувало б корекції антибактеріальної терапії та продовження терміну лікування. Як наслідок, загальна тривалість антибактеріальної терапії у пацієнтів 1-ї групи становила в середньому ($7,8 \pm 0,8$) дня, а у хворих 2-ї групи – ($5,7 \pm 0,6$) дня ($p < 0,05$).

Крім цього, інгаляційне застосування протиінфекційного препарату дозволило не тільки досягти високої клінічної ефективності, але й зменшити медикаментозне навантаження на організм хворого та запобігти ризику розвитку можливих токсико-алергічних реакцій.

Висока клінічна ефективність лікування у пацієнтів 3-ї групи, яка не поступається ефективності традиційній системній антибактеріальній терапії хворих 1.1 та 2.1 підгруп, може свідчити про досить часту невиправданість традиційного використання антибактеріальних препаратів при нетяжкому перебігу загострення ХБ вірусної етіології та можливість проведення монотерапії декаметоксином за відсутності даних щодо тяжкого перебігу загострення. Таким чином, додаткове інгаляційне застосування декаметоксину в комплексному лікуванні пацієнтів із ІЗ ХБ дозволило зменшити вираженість та тривалість (в середньому на 1–2 дні) проявів інтоксикації та катаральних явищ,

скоротити на 1,6 дня тривалість ІЗ ХБ в цілому, а також уникнути невиправданого призначення антибактеріальних препаратів при нетяжкому перебігу ІЗ ХБ або скоротити на 2,1 дня тривалість їх застосування.

Для визначення доцільності та ефективності використання в комплексному лікуванні хворих із ІЗ ХБ вірусної етіології амінокислотного препарату L-аргініну аспартат було додатково обстежено та проліковано 20 пацієнтів 3-ї групи. Хворі були розподілені на 2 підгрупи порівняння: до 3-а підгрупи включили 10 пацієнтів, яким проводили комбіновану терапію муколітичним препаратом в поєднанні з інгаляційним застосуванням декаметоксину. До 3-б підгрупи включили 10 пацієнтів, яким до цієї терапії додатково призначали L-аргініну аспартат у дозі 5 мл (1 г) 4 рази на день всередину протягом 10 днів. Усім хворим проведено клініко-функціональне та лабораторне (біохімічне) обстеження до та після лікування. Стан активності вільнорадикального перекисного окислення ліпідів в усіх вищезазначених хворих вивчали в порівнянні з 10 практично здоровими особами (донорами).

За результатами проведених біохімічних досліджень встановлено, що у пацієнтів з ІЗ ХБ відбувається інтенсифікація вільнорадикальних окислювальних реакцій, що може призводити до формування оксидативного стресу. На це вказує вірогідне зростання вмісту в крові пацієнтів кінцевих продуктів ПОЛ – ТБК-позитивних продуктів в середньому на 18,0–21,0 %, продуктів вільнорадикального окислення білків на 80,0–86,0 % порівняно з контрольними величинами у донорів. Проведене лікування L-аргініну аспартат у дозі 5 мл (1 г) 4 рази на день всередину протягом 10 днів, призвело до нормалізації величин показників порівняно з їх величинами до початку курсу лікування у хворих із загостренням ХБ. Вміст кінцевих продуктів ПОЛ і вільнорадикального окислення білків під впливом комбінованої терапії (антисептик і муколітик) є відповідно на 9,0 і 53,0 % менший порівняно з їх значеннями до початку курсу лікування. При цьому в бік нормалізації змінилися також величини активності МПО, які, тим не менш, залишались вірогідно вищими за контрольні величини відповідно на 129,0 %. Під впливом

цього лікування значно змінилася активність антиоксидантних ферментів в бік нормалізації: активність каталази досягала майже контрольного рівня, залишалась нижчою на 11,0 %, а активність СОД в кінці курсу лікування залишається зниженою на 14,0 % порівняно з контролем. Ці результати дозволяють стверджувати, що під впливом даної терапії у пацієнтів із ІЗ ХБ відбуваються позитивні зрушення стану вільнорадикальних окислювальних систем і антиоксидантної системи захисту. В результаті цього зменшується інтенсивність оксидативного стресу, проте показники, що характеризують ці процеси, не повністю нормалізуються і деякі з них вірогідно відрізняються від контрольних величин.

Отже, застосування у комплексному лікуванні хворих із ІЗ ХБ вірусної етіології L-аргініну аспартату у фармакопейно припустимій дозі та режимі, дозволяє у значній мірі уникнути значного прооксидантного впливу запального процесу, спричиненого загостренням хвороби, та скоротити тривалість загострення в середньому на 2,4 дня ($p < 0,05$); інтоксикаційного синдрому в середньому на 1,3 дня ($p < 0,05$); катаральних змін носоглотки в середньому на 1,3 дня ($p < 0,05$) і достовірно значно зменшити інтенсивність вільнорадикальних окислювальних реакцій та збільшити активність антиоксидантних ферментних систем, тобто зменшити вираженість оксидативного стресу.

Таким чином, в процесі виконання дисертаційної роботи розроблено схему лікування хворих із ІЗ ХБ вірусної етіології, яка полягає у додатковому застосуванні на тлі муколітичної терапії інгаляцій декамтоксину у разі нетяжкого перебігу ІЗ, а також антибактеріальних препаратів у разі його тяжкого перебігу. Застосування цієї схеми лікування дозволило зменшити вираженість та тривалість (в середньому на 1–2 дні) проявів інтоксикації та катаральних явищ, скоротити на 1,6 дня тривалість ІЗ ХБ в цілому, а також уникнути невиправданого призначення антибактеріальних препаратів при нетяжкому ІЗ ХБ або скоротити на 2,1 дня тривалість антибактеріальної терапії за його тяжкого перебігу.

На підставі вивчення стану вільнорадикального перекисного окислення ліпідів у хворих з ІЗ ХБ розроблено новий спосіб лікування хворих із нетяжким ІЗ ХБ вірусної етіології, який полягає у призначенні декамтоксину, муколітика та додатково – амінокислотного препарату L-аргініну аспартату, що дозволило за рахунок достовірних позитивних змін активності вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (зменшення вираженості оксидантного стресу) скоротити (в середньому на 1,3 дня) тривалість інтоксикаційного синдрому і катаральних змін носоглотки, зменшити термін загострення ХБ на 2,4 дня, а також уникнути невиправданого призначення антибактеріальних препаратів.

ВИСНОВКИ

У дисертації узагальнено теоретичні передумови та нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності сприяють вирішенню актуальної задачі сучасної пульмонології – підвищення ефективності діагностики хворих з інфекційним загостренням хронічного бронхіту за рахунок застосування розробленого алгоритму та оптимізації лікування шляхом використання у комплексній терапії інгаляцій декаметоксину 0,02 % та амінокислотного препарату L-аргініну аспартату.

1. Розроблений алгоритм етіологічної діагностики інфекційного загострення хронічного бронхіту забезпечує оптимальний вибір молекулярно-біологічних методів, швидких ІХА-тестів та визначення рівня С-реактивного протеїну плазми крові який дозволяє протягом 1 доби встановити етіологію загострення у 67 % хворих.

2. При обстеженні хворих з інфекційним загостренням хронічного бронхіту в 44,0 % випадках ідентифіковані вірусні збудники, у 35,0 % – бактеріальні, у 21,0 % – вірусно-бактеріальні асоціації. Найбільшу етіологічну значущість серед вірусних збудників мають аденовірус та риновірус (24,5 % випадків кожний), вірус парагрипу (18,4 %), серед бактеріальних етіопатогенів – *S. pneumoniae* (34,6 %), *H. influenzae* (30,8 %) та *M. catarrhalis* (15,4 %).

3. Застосування інгаляцій декаметоксину 0,02 % дозволяє зменшити вираженість та тривалість (в середньому на 1–2 дні) проявів інтоксикації та катаральних явищ, а також скоротити на 1,6 дня тривалість загострення хронічного бронхіту. Запропонована схема дозволяє уникнути невиправданого призначення антибактеріальних препаратів при нетяжкому загостренні ХБ або скоротити в середньому на 2,1 дня тривалість антибактеріальної терапії за його більш тяжкого перебігу.

4. Призначення декаметоксину, муколітика та додатково амінокислотного препарату L-аргініну аспартату хворим із нетяжким ІЗ ХБ вірусної етіології дозволяє за рахунок достовірних позитивних змін активності вільнорадикального

перекисного окислення ліпідів (зменшення вираженості оксидантного стресу) скоротити (в середньому на 1,3 дня) тривалість інтоксикаційного синдрому і катаральних змін носоглотки, зменшити термін загострення ХБ на 2,4 дня.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для встановлення етіології загострення хронічного бронхіту необхідно оцінити його клініко-функціональні ознаки, визначити активність запального процесу (рівень С-реактивного протеїну плазми крові) і у період сезонного підйому захворюваності на гострі респіраторні вірусні інфекції провести вірусологічну ідентифікацію збудників інфекційного загострення із використанням «швидких» тестів (на основі імунохроматографічного методу).

2. Пацієнтам з інфекційним загостренням хронічного бронхіту доцільно доповнити комплексну терапію інгаляційним застосуванням антисептика декаметоксин 0,02 % 2 мл 3 рази на добу протягом 7–10 діб.

3. Пацієнтам із вірус-індукованим загостренням хронічного бронхіту доцільно поєднати комплексну терапію з пероральним застосуванням амінокислотного препарату L-аргініну аспартату у дозі 5 мл (1 г) 4 рази на день всередину протягом 10 днів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авдеев С. Н. Использование небулайзеров в клинической практике. [Текст] / С. Н. Авдеев // Рус. мед. журнал. – 2001. – Т. 9, №5 – С.189–196.
2. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: руководство для практикующих врачей [Текст] / С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин, В. В. Архипов. — М.: Литтерра, 2004. — 874 с.
3. Авдеев С. Н. Роль бактериальной инфекции и выбор антибиотиков при обострении хронического бронхита. [Текст] / С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин // Consilium medicum. – 2000. – №2. – С.418–426.
4. Протасов А. Д. Анализ вакцинопрофилактики против пневмококка, гемофильной типа b инфекции и гриппа у больных с хронической обструктивной болезнью легких в Самарской области [Текст] / А. Д. Протасов, А. В. Жестков, Е. А. Оськина // Сборник трудов 20-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2010. – С. 474–475.
5. Фещенко Ю. І. Антисептичний препарат декасан у профілактиці та лікуванні місцевих гнійно-запальних уражень. [Текст] / Ю. І. Фещенко, М. І. Гуменюк, О. О. Мухін та ін. // Укр. хіміотерапевт. журн. – 2002. – №1(13). – С.63–67.
6. Палій В. Г. Антимікробний лікарський препарат декасан: стратегія і тактика застосування для профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань. [Текст] / В. Г. Палій, В. М. Мороз, М. Д. Желіба, М. І. Гуменюк та ін. // Вісник Вінницького держ. мед. університету. – 2004. – №8(2). – С.449–452.
7. Степанов Ю. М. Аргинин в медицинской практике [Текст] / Ю. М. Степанов, И. Н. Кононов, А. И. Журбина, А. Ю. Филиппова // Журн. акад. мед. наук України. – 2004. – 10, № 2. – С.339–351.
8. Бабушкина А. В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины [Текст] / А. В. Бабушкина // Укр. мед. часопис. – 2009. – №6. – С.43–48.

9. Вельков В. В. С-реактивный белок в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий [Текст] / В. В. Вельков // Клинико–лабораторный консилиум. – 2008. – №2(21). – С.37–48.
10. Вереvщиков В. К. Оптимизация этиопатогенетической терапии гриппа и ОРВИ у взрослых при применении эргоферона [Текст] / В. К. Вереvщиков, В. М. Борзунов, Е. К. Шемякина // Антибиотики и химиотерапия. – 2011. – Т. 56. – №9-10. – С.23–26.
11. Вереvщиков В. К. Анаферон в лечении и профилактике новых и существующих респираторных вирусных инфекций. [Текст] / В. К. Вереvщиков, Н. А. Бацкалевич // Лекарственное обеспечение. – 2009. – №4. – С.110–111.
12. Вереvщиков В. К. Профилактика и лечение вирусных инфекций у пациентов с отягощенным анамнезом. [Текст] / В. К. Вереvщиков, А. Н. Копылов, А. Ю. Павлова // Поликлиника. – 2008. – С.81–83.
13. Харламова Ф. С. Возможности применения противовирусного препарата Кагоцел для профилактики и лечения гриппа и других острых респираторных инфекций у часто болеющих детей младшего возраста. [Текст] / Ф. С. Харламова // Эпидемиология и инфекции. – 2012. - №. – С.32–40.
14. Вознесенский Н. А. Бронхомунал при хронической обструктивной болезни легких. [Текст] / Н. А. Вознесенский // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2005. – №4. – С.49–50.
15. Никонова А. А. Выявление респираторных вирусов человека в биологических образцах методом мультиплексной ПЦР. [Текст] / А. А. Никонова // Актуальные вопросы эпидемиологии инфекционных болезней. – 2006. – №8. – С.737–741.
16. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия [Текст] / Под ред. О. И. Киселева. – СПб.: Медицина., 2003. – 245 с.
17. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика [Текст] / Под ред. О. И. Киселева, Л. М. Цыбаловой, В. И. Покровского – М.: Медицинское информационное агентство., 2012. – 496 с.

18. Дворецкий Л. И. Антибактериальная терапия обострений хронического бронхита. [Текст] / Л. И. Дворецкий // Справочник поликлинического врача. – 2002. – №2. – С.9–13.
19. Грипп. На пороге пандемии: руководство для врачей [Текст] / Э. Г. Деева – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – 208 с.
20. Діагностика, лікування та профілактика грипу [Текст] / І. В. Дзюблик – Київ: Медкнига., 2011. – 190 с.
21. Лабораторная диагностика нарушений обмена белков. [Текст] / В. В. Долгов, О. П. Шевченко – Москва: РМАПО, КЛД., 2002. – 67 с.
22. Небулайзерная терапия острых и хронических заболеваний дыхательных путей. [Текст] / В. П. Дубинина – Москва: ООО Интер-Этон, 2005. – 44 с.
23. Европейское руководство по клинической оценке противоинфекционных лекарственных средств [Текст] : пер. с англ. / ред. А. Г. Чучалина, Л. С. Страчунского. – Смоленск: Амипресс, 1996. – 320 с.
24. Антивирусные препараты. (2-е издание). [Текст] / Ф. И. Ершов – Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2006. – 312 с.
25. Ершов Ф. И. Возможна ли рациональная фармакотерапия гриппа и других ОРВИ. [Текст] / Ф. И. Ершов // Инфекция и антимикробная терапия. – 2003. – №6. – С.3–9.
26. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). [Текст] / Ф. И. Ершов, О. И. Киселев – Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2005. – 368 с.
27. Ершов Ф. И. Современные средства терапии наиболее распространенных вирусных инфекций. [Текст] / Ф. И. Ершов, Н. Н. Касьянова // Consilium medicum. – 2004. – №1. – С.51–57.
28. Звягина Т. В. Клиническое значение изменений метаболизма оксида азота в пульмонологии. [Текст] / Т. В. Звягина, Т. В. Аникеев, Т. М. Белоконь // Укр. пульмон. журн. – 2002. – №1. – С.66–68.

29. Инфекционное обострение ХОБЛ: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. [Текст] / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Р. С. Козлов и др. – Москва. – 2005. – 37 с.

30. Функционально–диагностические исследования в пульмонологии: методические рекомендации. [Текст] / Р. Ф. Клемент, Н. А. Зильбер. – Санкт-Петербург. – 1993. – 47 с.

32. Княженская Н. П. Новые эффективные методы лечения ОРВИ у пациентов с сопутствующей патологией респираторной системы. [Текст] / Н. П. Княженская // Поликлиника. – 2012. – №3. – С. 92–95.

33. Чучалин, А. Г. Хронические обструктивные болезни легких. [Текст] / А. Г. Чучалин // М.: ЗАО «Издательство Бином». – 1999. – 512 с.

34. Костинов М. П. Новый препарат для лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. [Текст] / М. П. Костинов // Инфекционные болезни. – 2011. – №9. – С.29–34.

35. Частная медицинская микробиология с техникой микробиологических исследований. [Текст] / А. С. Лабинская, Л. П. Блинкова, А. С. Ещина. – Москва: Медицина. – 2005. – 616 с.

36. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. [Текст] / С. М. Лапач, А. В. Чубенко, П. М. Бабич. – Киев: МОРИОН. – 2000. – 320 с.

37. Ситников И. Г. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике: результаты промежуточного анализа неинтервенционного, открытого, проспективного, наблюдательного исследования. [Текст] / И. Г. Ситников и др. // Лечащий Врач. – 2015. – № 9. – С.95–99.

38. Макаров В. В. Применение антисептика «Декасана» в лечении острых абсцессов легких. [Текст] / В. В. Макаров // Проблеми сучасної торакальної хірургії: Труди та тези доповідей науково-практичної конференції. – Сімеїз-Кривий Ріг, 2005. – С. 149–153.

39. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад. : За ред. В. П. Широбокова. – Видання 2-е. – Вінниця: Нова книга, 2011. – 953 с.

40. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при грипі та гострих респіраторних інфекціях : Наказ МОЗ України № 499 від 16.07.2014. – Київ, 2010.

41. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» : Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. – Київ, 2007. – 146 с.

42. Гридін Т. Л. Нові властивості декаметоксину: антигрипозна і протигерпетична дія *in vitro* та *in vivo* [Текст] / Т. Л. Гридін, В. П. Лозицький, Ю. А. Бощенко, В. Г. Палій // Вісник морфології. – 2004. – №10 (1). – С.166–169.

43. Княжеская Н. П. Новые возможности лечения и профилактики ОРВИ у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких. [Текст] / Н. П. Княжеская, И. А. Баранова, М. П. Фабрика, А. С. Белевский // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2012. – №3. – С.16–20.

44. Горудко И. В. Новые подходы к определению концентрации и пероксидазной активности миелопероксидазы в плазме крови человека. [Текст] / И. В. Горудко, О. С. Черкалина, А. В. Соколов и др. // Биоорганическая химия. – 2009 – № 35 (5). – С.629–639.

45. Носик Н. Н. Лабораторная диагностика вирусных инфекций. [Текст] / Н. Н. Носик, В. М. Стаханова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. - Т. 2. – №2. – С.70–78.

46. Овчаренко С. И. Возможно ли улучшение качества жизни больных хронической обструктивной болезнью легких при проведении антиоксидантной терапии? [Текст] / С. И. Овчаренко, В. А. Капустина // Лечащий врач. – 2010. – №9. – С.10–12.

47. Овчаренко С. И. Кашель: симптом легочных и внелегочных заболеваний. [Текст] / С. И. Овчаренко // Врач. – 2012. – №2. – С.2–5.

48. Дубинина, Е. Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. [Текст] / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистров, Д. А. Ходов, И. Г. Поротов // Вопросы мед. химии. – 1995. - Т. 41. – Вып.1. – С.24–26.

49. Определение активности каталазы в крови [Текст] / Методы исследований в профпатологии : Руководство для врачей под ред. О. Г. Архиповой. – М.: Медицина, 1988. – С. 156–157.

50. Орлова, Н. В. (2013). Острые респираторно-вирусные инфекции в практике врача терапевта. [Текст] / Н. В. Орлова // Трудный пациент. – 2013. – Т. 11. – №4. – С. 35–46.

51. Перцева, Т. О. Вибір антиінфекційної хіміотерапії при інфекційному загостренні ХОЗЛ [Текст] / Т. О. Перцева, В. В. Дмитриченко // Укр. пульмон. журн. – 2010. – № 1. – С. 17

52. Полімеразна ланцюгова реакція в лабораторній діагностиці інфекційних хвороб. Навчально-методичний посібник для лікарів за ред. Дзюблик І. В., Горовенко Н. Г. – К.: 2012. – 219 с.

53. Мороз, В. М. Порівняльне дослідження протимікробних властивостей антисептиків. [Текст] / В. М. Мороз, Г. К. Палій // Вісник Вінницького держ. мед. університету. – 2002. – №2. – С. 315–320.

54. Линник, М. І. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2009–2015 рр. [Текст] / М. І. Линник, О. П. Недоспасова та ін. // К.: Ліра-К, 2016. – 46 с.

55. Скала, Л. З. Практические аспекты современной клинической микробиологии. [Текст] / Л. З. Скала, С. В. Сидоренко, А. Г. Нехорошева и др. // М.: ТОО «Лабинформ», 1997. – 184 с.

56. Применение небулайзеров в клинической практике. Методическое пособие для врачей под ред. Фещенко Ю. И., Яшина Л. А. и др. – К., 2006. – 32 с.

57. ПЦР в реальном времени. [Текст] / Под ред. Д. В. Ребриков, Г. А. Саматов, Д. Ю. Трофимов. // М.: Бином, 2009. – 223 с.

58. Ковальчук, В. П. Результати експериментального і клінічного дослідження ефективності антисептичного препарату декасану. [Текст] / В. П. Ковальчук, М. І. Гуменюк, В. В. Біктіміров та ін. // Вісник Вінницького держ. мед. університету. – 2002. – №2. – С. 292–294.

59. Хаптваева, Г. Э. Респираторная инфекция и роль сывороточных биомаркеров при обострении атопической бронхиальной астмы. [Текст] / Г. Э. Хаптваева, Н. А. Колганова, К. А. Зыков и др. // Пульмонология. – 2010. – №3. – С. 46–52.

60. Романцов, М. Г. Этиопатогенетическая фармакотерапия ОРВИ и гриппа. [Текст] / М. Г. Романцов, О. И. Киселев, Т. В. Сологуб, // Лечащий врач. – 2011. – №2. – С. 92–96.

61. Малышев, Н. А. Современные подходы к повышению эффективности терапии и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. [Текст] / Н. А. Малышев, Л. В. Колобухина и др. // Consilium Medicum. – 2005. – №10. – С. 831–835.

62. Современные методы в биохимии [Текст] / Под ред. В. Н. Орехович // М.: Медицина. – 1977. – 392 с.

63. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. [Текст] / Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. // М.: ЛитТерра. – 2000. – 190 с.

64. Чучалин, А. Г. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. [Текст] / А. Г. Чучалин, С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов и др. // Пульмонология. – 2014. – №3. – С. 15–54.

65. Фенелли, К. П. Хронический бронхит. [Текст] / К. П. Фенелли, М. С. Стулбарг. // Пульмонология. – 2004. – Т. 2. – С. 6–13.

66. Фещенко, Ю. И. Фармакотерапия больных с обострениями хронического обструктивного заболевания легких. [Текст] / Ю. И. Фещенко, В. К. Гаврисюк, А. Я. Дзюблик, // Укр. пульмонол. Журн. – 2008. – №2. – С. 5–8.

67. Фещенко, Ю. І. Хвороби респіраторної системи (довідниковий посібник). [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, І. Г. Ільницький. // Київ–Львів: Атлас. – 2008. – 407 с.

68. Ходош, Э. М. (2011). Роль Респирона в профилактике обострений хронического бронхита и хронического обструктивного заболевания легких. [Текст] / Э. М. Ходош. // Новости медицины и фармации. – 2011. – №20 (392). – С. 14–18.

69. Чучалин, А. Г. Грипп: уроки пандемии (клинические аспекты). [Текст] / А. Г. Чучалин. // Пульмонология. – 2010. – Приложение 1: грипп А/Н1N1. – С. 3–8.

70. Чучалин, А. Г. Система оксиданты-антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции. [Текст] / А. Г. Чучалин. // Пульмонология. – 2004. – №3. – С. 111–116.

71. Шевченко, О. П. (1996). Белки острой фазы воспаления. [Текст] / О. П. Шевченко. // Лаборатория. – №1. – С. 3–7.

72. Эпштейн, О. И. Феномен релиз-активности. Практические и теоретические аспекты. [Текст] / О. И. Эпштейн // Материалы 3-й Московской междунар. науч.-практ. конф. «Иммунофизиология: аутоиммунитет в норме и патологии». Москва. – 2012. – С. 354–367.

73. Аверьянов, А. В. Эргоферон и Осельтамивир в лечении гриппа – результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования. [Текст] / А. В. Аверьянов, А. П. Бабкин, Б.Я. Барт и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 2012. – №57. – С. 23–30.

74. Игнатьева, В. И. (2008). Эффективность антисептика декасан в комплексном лечении больных с инфекционным обострением хронического обструктивного заболевания легких. [Текст] / В. И. Игнатьева, Г. Л. Гуменюк и др. // Укр. пульмонолог. журн. – 2008. – №3. – С. 125.

75. Шестакова, Н. В. (2012). Эффективность и безопасность применения Эргоферона в комплексной терапии внебольничных пневмоний. [Текст] / Н. В. Шестакова, Н. В. Загоскина и др. // Доктор. – 2012. – №8 (76). – С. 44–47.

76. Рациональная антимикробная фармакотерапия [Текст] / Под ред. В. П. Яковлев, С. В. Яковлев // М.: ЛитТерра, 2003. — 1004 с.

77. Ячник, А. І. Фізіологічні аспекти оксиду азоту при порушеннях легеневого кровообігу та роль І-аргініну в корекції його синтезу. [Текст] / А. І. Ячник, М. І. Гуменюк, А. Д. Чопчик. // Укр. пульмонол. журн. — 2008. — №1. — С. 40–44.

78. Hui, D. S. A multicenter surveillance study on the characteristics, bacterial aetiologies and in vitro antibiotic susceptibilities in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. [Text] / D. S. Hui, M. Ip, T. Ling et al. // *Respirology*. — 2011. — Vol. 3 (16). — P. 532–539.

79. Ball, P. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. [Text] / P. Ball, J. M. Harris, D. Lowson et al. // *QJM*. — 1995. — Vol. 88(1). — P. 61–68.

80. Albertson, T. E. The diagnosis and treatment of elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis. [Text] / T. E. Albertson, S. Louie, A. L. Chan et al. // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2010. — Vol. 3(58). — P. 570–579.

81. Anderson, G. P. COPD, asthma and C-reactive protein. [Text] / G. P. Anderson // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 874–876.

82. Anngard, E. (1994). Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. [Text] / E. Anngard // *Lancet*. — 1994. — Vol. 343. — P. 1199–1206.

83. Albertson, T. E. Antibiotic therapy in elderly patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. [Text] / T. E. Albertson, A. L. Chan // *Expert Review Respiratory Medicine*. — 2009. — Vol. 3(5). — P. 539–548.

84. Wark, P. A. (2005). Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. [Text] / P. A. Wark 1, S. L. Johnston, F. Bucchieri et al. // *J. Exp. Med.* — 2005. — Vol. 201(6). — P. 937–947.

85. Becker, L. A. (2015). Beta2-agonist for acute cough or a clinical diagnosis of acute bronchitis. [Text] / L. A. Becker, J. Hom, M. Villasis-Keever et al. // *Cochrane Database System Review*. — 2015. — Vol. 9(8). — P. 23–28.

86. Lim, W. S. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. [Text] / W. S. Lim, S. V. Baudouin, R. C. George et al. // *Thorax*. – 2009. – Vol. 64. - Suppl.3. – P. 1–55.

87. Nicolau, D. P. Bronchopulmonary pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of levofloxacin 750 mg once daily in adults undergoing treatment for acute exacerbation of chronic bronchitis. [Text] / D. P. Nicolau, C. Sutherland, D. Winget et al. // *Pulmonary Pharmacology Therapy*. – 2012. – Vol. 1(25). – P. 94–98.

88. Miravittles, M. Characterization of exacerbations of chronic bronchitis and COPD in Europe: the GIANT study. [Text] / M. Miravittles, A. Anzueto, S. Ewig et al. // *Ther. Adv. Respir. Dis*. – 2009. – Vol. 3(6). – P. 267–277.

89. Chatterjee, A., Catravas, J. D. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. [Text] / A. Chatterjee, J. D. Catravas // *Vascul. Pharmacol*. – 2008. – Vol. 49 (4–6). – P. 134–140.

90. Honda, J. Clinical use of capillary PCR to diagnose *Mycoplasma pneumoniae*. [Text] / J. Honda, T. Yano, M. Kusaba, et al. // *J. Clin. Microbiol*. – 2000. – Vol. 38(4). – P. 1382–1384.

91. Hwang, J. W. Community-Acquired Necrotizing Pneumonia Caused by ST72-SCCmec Type IV-Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Korea. [Text] / J. W. Hwang, E. J. Joo, J. M. Ha et al. // *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. – 2013. – Vol. 75(2). – P. 75–78.

92. Dominguez, J. A. Comparison of the Binax *Legionella* urinary antigen enzyme immunoassay (EIA) with the Biotest *Legionella* Urine antigen EIA for detection of *Legionella* antigen in both concentrated and nonconcentrated urine samples. [Text] / J. A. Domínguez, N. Galí, P. Pedroso et al. // *J. Clin. Microbiol*. – 1998. – Vol. 36. – P. 2718–2722.

93. Kurmi, O. P. COPD and chronic bronchitis risk of indoor air pollution from solid fuel: a systematic review and meta-analysis. [Text] / O. P. Kurmi, S. Semple, P. Simkhada et al. // *Thorax*. – 2010. – Vol. 65(3). – P. 221–228.

94. Vikerfors, T. Detection of specific IgM antibodies for the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections: a clinical evaluation. [Text] / T. Vikerfors, G. Brodin, M. Grandien et al. // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 20. – P. 601–610.

95. Horváth, I. et al. (1998). Elevated levels of exhaled carbon monoxide are associated with an increased expression of hemeoxygenase-1 in airway macrophages in asthma: a new marker of oxidative stress. [Text] / I. Horváth, L. E. Donnelly, A. Kiss et al. // *Thorax*. – 1998. – Vol. 53. – P. 668–672.

96. Boe, J. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. [Text] / J. Boe, J. H. Dennis, B. R. O'Driscoll et al. // *Eur. Respir. J.* – 2001. – Vol. 18. – P. 228–242.

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

98. Ruiz, M. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. [Text] / M. Ruiz, S. Ewig, M. A. Marcos, et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 160. – P. 397–405.

99. Dominguez, J. Evaluation of a rapid immunochromatographic assay for the detection of *Legionella* antigen in urine samples. [Text] / J. Domínguez, N. Galí, L. Matas et al. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 18. – P. 896–898.

100. Foxman, E. F. Genome-virome interactions: examining the role of common viral infections in complex disease. [Text] / E. F. Foxman, A. Iwasaki // *Nature reviews Microbiology*. – 2011. – Vol. 9(4). – P. 254–264.

101. Hasegawa, K. Frequent utilization of the emergency department for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. [Text] / K. Hasegawa, Y. Tsugawa, C. L. Tsai et al. // *Respir. Res.* – 2014. – 15:40.

102. Zhang, L. Gemifloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia and acute exacerbation of chronic bronchitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. [Text] / L. Zhang, R. Wang, M. E. Falagas et al. // *Chinese Med. J.* – 2012. – Vol. 4(125). – P. 687–695.

103. Global initiative for chronic obstructive lung diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung diseases. NHLB/WHO workshop report. (2013). [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.goldcopd.com>
104. Gu, W. J. Moxifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. [Text] / W. J. Gu // J. Thorac. Dis. 2014. – Vol. 6(7). – E. 160.
105. Hayes, D. Acute exacerbations of chronic bronchitis in elderly patients: pathogenesis, diagnosis and management. [Text] / D. Hayes, K. C. Meyer // Drugs Aging. – 2007. – Vol. 7(24). – P. 555–572.
106. AbuDagga, A. et al. (2013). Healthcare utilization and costs among chronic bronchitis patients treated with maintenance medications from a US managed care population. [Text] / A. AbuDagga, S. X. Sun, H. Tan et al. // J. Med. Econ. – 2013. – Vol. 16(3). – P. 421–429.
107. Inoue, S. High frequency of β -lactamase-negative, ampicillin-resistant strains of *Haemophilus influenzae* in patients with chronic bronchitis in Japan. [Text] / S. Inoue, Y. Watanuki, N. Miyazawa et al. // J. Infect. Chemother. – 2010. – Vol. 16(1). – P. 72–75.
108. Takemura, M. High sensitivity C-reactive protein in asthma. [Text] / M. Takemura, H. Matsumoto, A. Niimi et al. // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol 27(5). – P. 908–912.
109. Holm, M. Incidence of chronic bronchitis: a prospective study in a large general population. [Text] / M. Holm, K. Torén, E. Andersson // Int. J Tuberc. Lung Dis. – 2014. – Vol. 7(18). – P. 870–875.
110. Lau, S. K. P. Human rhinovirus C: a newly discovered human rhinovirus species. [Text] / S. K. P. Lau, C. C. Y. Yip, P. C. Y. Woo, K-Y. Yuen // Emerg. Health. Threats. J. – 2010. – Vol. 3. – P. 32.
111. Mandell, L. A. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. [Text] / L. A. Mandell, R. G. Wunderink, A. Anzueto et al. // Clinical Infectious Diseases. – 2007. – Vol. 44. Suppl. 2 – P. 27–72.

112. Kashyap, S. Mycoplasma pneumonia: Clinical features and management. [Text] / S. Kashyap, M. Sarkar // Lung India. – 2010. – Vol. 27(2). – P. 75–85.
113. Khaitov, M. R. Respiratory virus induction of alpha-, beta- and lambda-interferons in bronchial epithelial cells and peripheral blood mononuclear cells. [Text] / M. R. Khaitov // Allergy. – 2009. – Vol. 64(3). – P. 375–386.
114. Kharitonov, S. A. Exhaled Biomarkers. [Text] / S. A. Kharitonov, P. J. Barnes // Chest. – 2006. – Vol. 130. – P. 1541–1546.
115. Kim, V. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. [Text] / V. Kim, G. Criner // J.Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2013. – Vol. 187(3). – P. 228–237.
116. Kumar, A. The role of viruses in the development and exacerbation of atopic disease. [Text] / A. Kumar, M. H. Grayson // Asthma & Immunology. – 2009. – Vol. 103(3). – P. 181–187.
117. Leigh, R. Human rhinovirus infection enhances airway epithelial cell production of growth factors involved in airway remodeling. [Text] / R. Leigh, W. Oyelusi, S. Wiehler // Pediatr. Pulmonol. – 2007. – Vol. 42(12). – P. 1125–1233.
118. Liapikou, A. Current treatment of community-acquired pneumonia. [Text] / A. Liapikou, A. Torres // Expert Opin. Pharmacother. – 2013. – Vol. 14(10). – P. 1319–1332.
119. Madud, M. Influence of Oseltamivir Treatment on the Risk of Stroke after Influenza Infection. [Text] / M. Madud, S. Curkendall, W. A. Blumentals // Cardiology. – 2008. – Vol. 113. – P. 98–107.
120. Martin, M. J. Causes of chronic productive cough an approach to management. [Text] / M. J. Martin, T. W. Harrison // Respir. Med. – 2015. – Vol. 13(9). – P. 105–113.
121. Martinez, F. J. Appropriate outpatient treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. [Text] / F. J. Martinez, A. Anzueto // Am. J. Med. – 2005. – Vol. 118. Suppl. 7A. – P. 39–44.

122. Misra, H. Metode of determinate superoxiddismutase activity in human erythrocytes. [Text] / H. Misra, I. J. Fridovich // Biol. Chem. – 1972. – Vol. 244. – P. 6049–6055.
123. Xatzipsalti, M. Modulation of the epithelial inflammatory response to rhinovirus in an atopic environment. [Text] / M. Xatzipsalti, F. Psarros, G. Konstantinou et al. // Contrib. Microbiol. – 2007. – Vol. 14. – P. 33–41.
124. Mohapatra, S. S. Epidemiologic, experimental, and clinical links between respiratory syncytial virus infection and asthma. [Text] / S. S. Mohapatra, S. S. Boyapalle // Clin. Microbiol. Rev. – 2008. – Vol. 21(3). – P. 495–504.
125. Murphy, T. F. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. [Text] / T. F. Murphy, S. Sethi // Am. Respir. Dis. – 2002. – Vol. 146. – P. 1067–1083.
126. Pate, V. B. C-reactive protein: A ‘golden marker’ for inflammation and coronary artery disease. [Text] / V. B. Pate, M. A. Robbins, E. J. Topol // Cleveland Clinic. J. Med. – 2001. – Vol. 88(6). – P. 521–534.
127. Pepys, M. B. C-reactive protein: a critical update. [Text] / M. B. Pepys, G. M. Hirschfield // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 111. – P. 1805–1812.
128. Pool, P. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. [Text] / P. Pool, J. Chang, C. J. Cates // Cochrane Database System Review. – 2015. – Vol. 29(7). – P. 105–113.
129. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [Text] / ACIP // MMWR Recomm. Rep. – 1997. – Vol. 4. – P. 1–24.
130. Staykova, T. Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis. [Text] / T. Staykova, P. N. Black, E. E. Chacko et al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2003. – Vol. 1. – CD004105.
131. Roede, B. M. Reduced risk of next exacerbation and mortality associated with antibiotic use in COPD. [Text] / B. M. Roede, P. Bresser, J. M. Prins et al. // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 33(2). – P. 282–288.

132. Monz, B. U. Responsiveness of the cough and sputum assessment questionnaire in exacerbations of COPD and chronic bronchitis. [Text] / B. U. Monz, P. Sachs, J. McDonald // *Respir. Med.* – 2010. – Vol. 104(4) – P. 534–541.
133. Message, S. D. Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production. [Text] / S. D. Message, V. Laza-Stanca, P. Mallia et al. // *Proc. Nat. Acad. Science.* – 2008. – Vol. 105. – P. 13562–13567.
134. Rossi S. Efficacy and safety of a new immunostimulating bacterial lysate in the prophylaxis of acute lower respiratory tract infections [Text] / S. Rossi, R. Tazza // *Arzneim. Forsch. drug.* - 2004. - Vol. 54. - P. 55.
135. Nagaya, N. Short-term oral administration of L-arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. [Text] / N. Nagaya, M. Uematsu, H. Oya et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163(4). – P. 887–891.
136. Smith, J. R. The use of antiviral agents for the management of severe influenza. [Text] / J. R. Smith, R. E. Ariano, S. J. Toovey // *Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 3(38). – P. 31–39.
137. Eagan, T. M. Systemic inflammatory markers in COPD: results from the Bergen COPD Cohort Study. [Text] / T. M. Eagan, T. Ueland, P. D. Wagner et al. // *Eur. Respir. J.* – 2010. – Vol. 35(3). – P. 540–548.
138. Jabłeczka, A. The influence of two different doses of L-arginine oral supplementation on nitric oxide concentration and total antioxidant status in atherosclerotic patients. [Text] / A. Jabłeczka, P. Checiński, H. Krauss et al. // *Med. Sci. Monit.* – 2004. – Vol. 10(1). – P. 29–32.
139. Williams, J. V. The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children: a 20-year experience. [Text] / J. V. Williams, C. K. Wang, C. F. Yang et al. // *J Infect Dis.* – 2006. – Vol. 193(3). – P. 387–395.
140. Hewson, C. A. Toll-like receptor 3 is induced by and mediates antiviral activity against rhinovirus infection in human bronchial epithelial cells. [Text] /

C. A. Hewson 1, A. Jardine, M. R. Edwards et al. // J. Virol. – 2005. – Vol. 79. – P. 273–279.

141. Niederman, M. S. Treatment cost of acute exacerbations of chronic bronchitis. [Text] / M. S. Niederman, J. S. McCombs, A. N. Unger et al. // Clin. Ther. – 1999. – Vol. 21(3). – P. 576–591.

142. Smith, A. D. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. [Text] / A. D. Smith 1, J. O. Cowan, K. P. Brassett et al. // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352(21). – P. 2163–2173.

143. Vestbo, J. Chronic bronchitis: so much more than just a smoker's cough. [Text] / J. Vestbo // Int. J. Tuberculous Lung Disease. – 2014. – Vol. 18(7). – P. 760.

144. Weinstein, M. C. Comparative Effectiveness and Health Care Spending — Implications for Reform. [Text] / M. C. Weinstein, J. A. Skinner // Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 460–465.

145. Zakrzewicz, D. From arginine methylation to ADMA: A novel mechanism with therapeutic potential in chronic lung diseases. [Text] / D. Zakrzewicz, O. Eickelberg // BMC Pulm. Med. – 2009, 9:5.

ДОДАТОК А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ

1. Ефективність та безпека інгаляційного застосування декаметоксину в лікуванні хворих з інфекційним загостренням хронічного бронхіту / О. Я. Дзюблик, М. І. Гуменюк, Г. Б. Капітан, Н. М. Недлінська, О. В. Денисова // Астма та алергія. 2015. №4. С. 22–28. *Дисертанткою здійснено обстеження хворих, збір та аналіз даних, обробка матеріалу та написання окремих фрагментів статті. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*
2. Патогенетичні аспекти лікування вірус індукованого загострення хронічного бронхіту / М. І. Гуменюк, О. Я. Дзюблик, Л. С. Мхітарян, Н. М. Недлінська, В. А. Ячник, О. Б. Кучменко, І. Н. Євстратова, Г. Б. Капітан, О. В. Денисова // Астма та алергія. 2016. №1. С. 27–35. *Дисертанткою здійснено обстеження хворих, збір та аналіз даних. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*
3. Дослідження спектру та частоти вірусних збудників при інфекційному загостренні хронічного бронхіту / О. Я. Дзюблик, І. В. Дзюблик, М. І. Гуменюк, Н. М. Недлінська, Г. Б. Капітан, Р. Є. Сухін, О. О. Мухін, Л. В. Чечель, О. В. Кукало, О. В. Денисова, В. А. Ячник, Т. М. Багин // Укр. пульмон. журн. 2016. №3. С. 11–15. *Дисертанткою здійснено обстеження хворих, забір матеріалу, написання окремих фрагментів статті. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*
4. Частота і спектр вірусних збудників у хворих з загостренням хронічного бронхіту / О. Я. Дзюблик, С. С. Сімонов, О. В. Денисова, А. С. Свінціцький // Збірка наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2016. С. 431–435. *Дисертанткою здійснено обстеження хворих, збір та аналіз даних.*
5. Денисова, О. В. Алгоритм діагностики інфекційного загострення хронічного бронхіту вірусної етіології / О. В. Денисова // Астма та алергія. 2017. №2. С. 36–43. *Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

6. Якісний склад ліпопротеїдів крові у хворих з запальним процесом нижніх дихальних шляхів як фактор ризику атеросклерозу // О. Я. Дзюблик, М. І. Гуменюк, Л. С. Мхітарян, О. Б. Кучменко, І. Н. Євстратова, Г. Б. Капітан, Н. М. Недлінська, В. А. Ячник, О. В. Денисова // Укр. пульмон. журн. 2017. №3. С. 21–25. Дисертанткою здійснено обстеження хворих, збір та аналіз даних. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі *Index Copernicus*.

7. Денисова. О. В. Оптимизация диагностики и лечения вирус-индуцированного обострения хронического бронхита / Собрание научных материалов VIII съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. Ташкент. 2015. С. 285.

8. Денисова. О. В. Оптимизация диагностики и лечения вирус-индуцированного обострения хронического бронхита / Собрание научных материалов IX конгресса Евро-Азиатского респираторного общества и VII конгресс пульмонологов в Центральной Азии. Ташкент, 2016. С. 64.

9. Алгоритм діагностики інфекційного загострення хронічного бронхіту вірусної етіології. / О. Я. Дзюблик та ін. // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття». Харків, 2015. С. 86.

10. Вплив використання L-аргініну на інтенсивність вільнорадикальних окислювальних процесів у хворих із загостренням хронічного бронхіту / О. Я. Дзюблик та ін. // Матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів «Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє». Харків, 2016. С. 59.

11. Стан вільнорадикальних окислювальних процесів і ферментних антиоксидантних систем у хворих із гострим запальним процесом нижніх дихальних шляхів / О. Я. Дзюблик та ін. // Матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів «Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє». Харків, 2017. С. 85.

12. Ефективність та безпека небулайзерної терапії декаметоксином хворих на гострі негоспітальні інфекції нижніх дихальних шляхів / М. І. Гуменюк та ін. // Матеріали І національного конгресу пульмонологів України. Київ, 2018. С.41.

13. Efficacy of administration of 0.02% solution of decamethoxine via nebulizer in patients with infectious exacerbations of COPD [Text] / O. Denysova et al. // Eur. Respir. J. (Abstracts/23rd Annual Congress) 2013. Vol. 42, Suppl. 57.

14. Role of viral pathogens in infectious exacerbations of chronic bronchitis [Text] / O. Denysova et al. // Eur. Respir. J. (Abstracts/26th Annual Congress) 2016. Vol. 48, Suppl. 60. P. 74.

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. VIII съезд фтизиатров и пульмонологов Узбекистана, Ташкент, 14–15 травня 2015 р., усна доповідь і публікація тез в збірнику матеріалів з'їзду.
2. IX конгрес Евро-Азиатского респираторного общества и VII конгрес пульмонологов Центральной Азии. Ташкент, 25–26 травня 2016 р., публікація тез в збірнику наукових матеріалів конгресу.
3. Науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття». Харків, 23–24 квітня 2015 р., публікація тез в збірнику наукових матеріалів конференції.
4. Науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів «Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації від постулатів минулого в майбутнє». Харків, 4 листопада 2016 р., публікація тез в збірнику наукових матеріалів конференції.
5. Науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів «Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє». Харків, 20 квітня 2017 р., публікація тез в збірнику наукових матеріалів конференції.

6. I національний конгрес пульмонологів України. Київ, 18–19 жовтня 2018р., публікація тез в збірнику наукових матеріалів конгресу.
7. International Congress of the European Respiratory Society, Barcelona, Spain, 1–5 September 2013, стендова доповідь і публікація тез в збірнику наукових матеріалів конгресу.
8. International Congress of the European Respiratory Society, London, United Kingdom, 3–7 September 2016, стендова доповідь і публікація тез в збірнику наукових матеріалів конгресу.

ДОДАТОК В

Затверджую

Головний лікар
Клінічної лікарні "Феофанія"

Семенів І. П.
2016 р.



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

- Найменування пропозиції для впровадження:** «Схема діагностики інфекційного загострення хронічного бронхіту вірусної етіології»
- Установа-розробник:** ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10, тел. 275-54-88, факс (044) 275-21-18.
Укладачі: Дзюблик О. Я., Гуменюк М.І, Капітан Г. Б., Мухін О. О., Недлінська Н. М., Сухін Р. С., Чечель Л. В., Ячник В. А., Денисова О.В. (НІФП НАМН); Дзюблик І. В., Обертинська О.В. (ДУ «Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України»)
- Джерело інформації:** Схема діагностики інфекційного загострення хронічного бронхіту вірусної етіології» [Текст] : інформаційний лист / О. Я. Дзюблик [та ін.] ; Державна установа "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України". – К. : НІФП НАМН, 2015. – 4 с.
- Де і коли впроваджено:** центр пульмонології, алергології та клінічної імунології клінічної лікарні «Феофанія», листопад 2015 – листопад 2016.
- Ефективність впровадження:** застосування схеми дозволило провести ранню діагностику інфекційного загострення ХБ, визначити його вірусний характер у близько 50 % хворих, що сприяло вчасному призначенню етіотропної протівірусної терапії та позитивно вплинуло на ефективність лікування хворих.
- Зауваження:** немає

Відповідальний за впровадження:

керівник центру пульмонології, алергології та
клінічної імунології, канд. мед. наук.

24 листопада 2016 р.



І. С. М'ясний

Затверджую

Головний лікар
Клінічної лікарні "Феофанія"



Семенів І. П.
2016 р.

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:** «Спосіб лікування хворих із інфекційним загостренням хронічного бронхіту вірусної етіології»
2. **Установа-розробник:** ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10, тел. 275-54-88, факс (044) 275-21-18.
Укладачі: Дзюблик О. Я., Гуменюк М.І, Капітан Г. Б., Мухін О. О., Недлінська Н. М., Сухін Р. Є., Чечель Л. В., Ячник В. А., Денисова О.В.
3. **Джерело інформації:** Спосіб лікування хворих із інфекційним загостренням хронічного бронхіту вірусної етіології [Текст] : інформаційний лист / О. Я. Дзюблик [та ін.] ; Державна установа "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України". – К. : НІФП НАМН, 2016. – 4 с.
4. **Де і коли впроваджено:** центр пульмонології, алергології та клінічної імунології клінічної лікарні «Феофанія», квітень – листопад 2016 р.
5. **Ефективність впровадження:** застосування способу дозволило підвищити ефективність лікування хворих із інфекційним загостренням ХБ вірусної етіології за рахунок зменшення інтенсивності проявів захворювання, скорочення тривалості загострення на 2-3 дні та уникнення додаткового призначення антибактеріальних препаратів.
6. **Зауваження:** немає

Відповідальний за впровадження:

керівник центру пульмонології, алергології та
клінічної імунології, канд. мед. наук.

24 листопада 2016 р.

І. С. М'ясний

Головний лікар
Клінічної лікарні "Феофанія"



Семенів І. П.
2016 р.

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:** «Схема лікування хворих із інфекційним загостренням хронічного бронхіту вірусної етіології»
2. **Установа-розробник:** ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10, тел. 275-54-88, факс (044) 275-21-18.

Укладачі: Дзюблик О. Я., Гуменюк М.І., Капітан Г. Б., Мухін О. О., Недлінська Н. М., Сухін Р. Є., Чечель Л. В., Ячник В. А., Денисова О.В.

3. **Джерело інформації:** Схема лікування хворих із інфекційним загостренням хронічного бронхіту вірусної етіології [Текст] : інформаційний лист / О. Я. Дзюблик [та ін.] ; Державна установа "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України". – К. : НІФП НАМН, 2015. – 4 с.

4. **Де і коли впроваджено:** центр пульмонології, алергології та клінічної імунології клінічної лікарні «Феофанія», листопад 2015 – листопад 2016.

5. **Ефективність впровадження:** застосування схеми дозволило зменшити тривалість та інтенсивність проявів інтоксикації та катаральних явищ на 1-2 дні, зменшити тривалість загострення в цілому, знизити кількість бактеріальних ускладнень, а також уникнути або скоротити тривалість антибактеріальної терапії.

6. **Зауваження:** немає

Відповідальний за впровадження:

керівник центру пульмонології, алергології та
клінічної імунології, канд. мед. наук.

24 листопада 2016 р.

І. С. М'ясний

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Головний лікар КУ ЛОР "Львівський
регіональний фтизіопульмонологічний
клінічний лікувально-діагностичний
центр

"23 листопада 2016 р.

Л. М. Рак

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:** «Спосіб лікування хворих із інфекційним загостренням хронічного бронхіту вірусної етіології»
2. **Установа-розробник:** ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10, тел. 275-54-88, факс (044) 275-21-18.

Укладачі: Дзюблик О. Я., Гуменюк М. І., Капітан Г. Б., Мухін О. О., Недлінська Н. М., Сухін Р. Є., Чечель Л. В., Ячник В. А., Денисова О. В.

3. **Джерело інформації:** Спосіб лікування хворих із інфекційним загостренням хронічного бронхіту вірусної етіології [Текст]: інформаційний лист / О. Я. Дзюблик [та ін.]; Державна установа "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України". – К.: НІФП НАМН, 2016. – 4 с.

Де і коли впроваджено: пульмонологічне відділення регіонального фтизіопульмонологічного клінічного лікувально-діагностичного центру, листопад 2015 - жовтень 2016.

4. **Ефективність впровадження:** застосування способу дозволило підвищити ефективність лікування хворих із інфекційним загостренням ХБ вірусної етіології за рахунок зменшення інтенсивності проявів захворювання, скорочення тривалості загострення на 2-3 дні та уникнення додаткового призначення антибактеріальних препаратів.

5. **Зауваження:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Зав. відділення

23 листопада 2016 р.

Рудницька Н. Д.



"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Головний лікар КУ ЛОР "Львівський
регіональний фтизіопульмонологічний
клінічний лікувально-діагностичний
центр"



23 листопада 2016 р.

Л. М. Рак

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:** «Схема діагностики інфекційного загострення хронічного бронхіту вірусної етіології»
2. **Установа-розробник:** ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10, тел. 275-54-88, факс (044) 275-21-18.

Укладачі: Дзюблик О. Я., Гуменюк М. І., Капітан Г. Б., Мухін О. О., Недлінська Н. М., Сухін Р. Є., Чечель Л. В., Ячник В. А., Денисова О. В. (НІФП НАМН); Дзюблик І. В., Обертинська О. В. (ДУ «Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України»)

3. **Джерело інформації:** Схема діагностики інфекційного загострення хронічного бронхіту вірусної етіології [Текст] : інформаційний лист / О. Я. Дзюблик [та ін.] ; Державна установа "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України". – К. : НІФП НАМН, 2015. – 4 с.

Де і коли впроваджено: пульмонологічне відділення регіонального фтизіопульмонологічного клінічного лікувально-діагностичного центру, листопад 2015 - жовтень 2016.

4. **Ефективність впровадження:** застосування схеми дозволило провести ранню діагностику інфекційного загострення ХБ та визначити його вірусний характер у 50 % хворих, що сприяло вчасному призначенню етіотропної противірусної терапії та позитивно вплинуло на ефективність лікування хворих з вірус-індукованим загостренням ХБ.

5. **Зауваження:** немає

Відповідальний за впровадження:

Зав. відділення

23 листопада 2016 р.



Рудницька Н. Д.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Головний лікар КУ ЛОР "Львівський
регіональний фтизіопульмонологічний
клінічний лікувально-діагностичний
центр"

"23" листопада 2016 р.

Л. М. Рак



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:** «Схема лікування хворих із інфекційним загостренням хронічного бронхіту вірусної етіології»
2. **Установа-розробник:** ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10, тел. 275-54-88, факс (044) 275-21-18.

Укладачі: Дзюблик О. Я., Гуменюк М.І., Капітан Г. Б., Мухін О. О., Недлінська Н. М., Сухін Р. Є., Чечель Л. В., Ячник В. А., Денисова О.В.

3. **Джерело інформації:** Схема лікування хворих із інфекційним загостренням хронічного бронхіту вірусної етіології [Текст] : інформаційний лист / О. Я. Дзюблик [та ін.] ; Державна установа "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України". – К. : НІФП НАМН, 2015. – 4 с.

Де і коли введено: пульмонологічне відділення регіонального фтизіопульмонологічного клінічного лікувально-діагностичного центру, листопад 2015 - жовтень 2016.

4. **Ефективність впровадження:** застосування схеми дозволило зменшити тривалість та інтенсивність проявів інтоксикації та катаральних явищ, зменшити тривалість загострення на 1-2 дні в цілому, зменшити кількість бактеріальних ускладнень на 15-20 %, а також уникнути або скоротити тривалість антибактеріальної терапії.

5. **Зауваження:** немає

Відповідальний за впровадження:

Зав. відділення

23 листопада 2016 р.



Рудницька Н. Д.

Затверджую

Головний лікар Комунального закладу
«Дніпропетровська шоста міська клінічна
лікарня» Дніпропетровської обласної ради»



[Signature] О.Є.Сірий
2016 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:** «Спосіб лікування хворих із інфекційним загостренням хронічного бронхіту вірусної етіології»
2. **Установа-розробник:** ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10, тел. 275-54-88, факс (044) 275-21-18.

Укладачі: Дзюблик О. Я., Гуменюк М.І, Капітан Г. Б., Мухін О. О., Недлінська Н. М., Сухін Р. Є., Чечель Л. В., Ячник В. А., Денисова О.В.

3. **Джерело інформації:** Спосіб лікування хворих із інфекційним загостренням хронічного бронхіту вірусної етіології [Текст] : інформаційний лист / О. Я. Дзюблик [та ін.] ; Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». – К. : НІФП НАМН, 2016. – 4 с.
4. **Де і коли впроваджено:** терапевтичне відділення КЗ «Дніпропетровська шоста міська клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради», квітень жовтень 2016 р.
5. **Ефективність впровадження:** застосування способу дозволило підвищити ефективність лікування хворих із інфекційним загостренням ХБ вірусної етіології за рахунок зменшення інтенсивності проявів захворювання, скорочення тривалості загострення та уникнення додаткового призначення антибактеріальних препаратів.
6. **Зауваження:** немає

Відповідальний за впровадження:

/ Завідуюча терапевтичним відділенням

23. 11. 2016 р.

В.А. Татаренко

Затверджую

Головний лікар Комунального закладу
«Дніпропетровська шоста міська клінічна
лікарня» Дніпропетровської обласної ради»



[Signature] О.Є.Сірий
2016 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:** «Схема лікування хворих із інфекційним загостренням хронічного бронхіту вірусної етіології»
2. **Установа-розробник:** ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10, тел. 275-54-88, факс (044) 275-21-18.

Укладачі: Дзюблик О. Я., Гуменюк М.І., Капітан Г. Б., Мухін О. О., Недлінська Н. М., Сухін Р. Є., Чечель Л. В., Ячник В. А., Денисова О.В.

3. **Джерело інформації:** Схема лікування хворих із інфекційним загостренням хронічного бронхіту вірусної етіології [Текст] : інформаційний лист / О. Я. Дзюблик [та ін.] ; Державна установа "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України". – К. : НІФП НАМН, 2015. – 4 с.
4. **Де і коли впроваджено:** терапевтичне відділення КЗ «Дніпропетровська шоста міська клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради», листопад 2015 жовтень 2016.
5. **Ефективність впровадження:** застосування схеми дозволило зменшити тривалість та інтенсивність проявів інтоксикації та катаральних явищ, зменшити тривалість загострення в цілому, зменшити кількість бактеріальних ускладнень, а також уникнути або скоротити тривалість антибактеріальної терапії.
6. **Зауваження:** немає

Відповідальний за впровадження:

Завідуюча терапевтичним відділенням

[Signature] 23. 11. 2016 р.

В.А. Татаренко