

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

**МАКАРОВА ГАЛИНА ВІКТОРІВНА**

УДК 616.233-002-036.12.65-085.001.5

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕНДОБРОНХІАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ МОНООКСИДУ  
АЗОТУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЗАГОСТРЕННЯ  
ХРОНІЧНОГО БРОНХІТУ**

14.01.27 – пульмонологія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата  
медичних наук



Київ – 2020

Дисертацією є рукопис

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

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук,

**Рекалова Олена Михайлівна,**

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», завідувачка лабораторії клінічної імунології

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор

**Сушко Віктор Олександрович,**

Державна установа “Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України”, перший заступник генерального директора з наукової роботи, керівник відділу медичної експертизи та лікування наслідків впливу радіаційного опромінення.

доктор медичних наук, професор

**Дудка Петро Федорович**

Державна установа «Національний медичний університет імені О. О. Богомольця», професор кафедри внутрішньої медицини №3

Захист відбудеться «22» лютого 2021 року о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

Автореферат розісланий «22» січня 2021 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради



О.О. Речкіна

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Хронічний бронхіт (ХБ) є самостійним захворюванням, для якого є характерним наявність кашлю та продукції збільшеної кількості мокротиння протягом не менше 3-х місяців за два послідовних роки [Фещенко Ю. І. та співавт., 2019, GOLD, 2020]. ХБ частіше спостерігається серед більш старших хворих – у 6-12 % дорослих старше 20 років [Sapey E., Stockley R. A., 2011]. При ХБ переважає місцевий хронічний запальний процес, який, в основному, зосереджений в бронхах, і, на відміну від хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) має менш інтенсивний характер, ніж у хворих на ХОЗЛ, а також не має ознак системного запалення [Рекалова О. М. та співавт., 2016].

З одного боку, ХБ може обумовлювати наявність хронічного кашлю з виділенням мокротиння без прискорення зниження функції легенів, з іншого – передувати розвитку ХОЗЛ [Hospers J. J. et al., 2000; Gershon A. S. et al., 2011].

ХБ також часто протікає на тлі гастроезофагальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). Питання причинно-наслідкового зв'язку при коморбідності ХБ та ГЕРХ залишається відкритим, незважаючи на вагомні докази взаємовпливу цих нозологій. Серед різноманітних позастравохідних проявів ГЕРХ переважають респіраторні симптоми (кашель, задишка, утруднене дихання, напади задухи), що стоять на першому місці і складають понад 30 % серед хворих на ГЕРХ [Наказ МОЗ України № 943, від 31.10.2013 р.; Ильяшевич И. Г. и соавт., 2013; Абросимов В. Н. и соавт., 2018].

ГЕРХ є незалежним фактором ризику загострень ХОЗЛ і пов'язана із погіршенням стану здоров'я хворих, збільшенням симптомів бронхіту (кількості мокротиння), підвищенням ризиком загострень [Lee AL, Goldstein RS., 2015, Hasegawa K et al., 2018, GOLD, 2020]. Поширеність ГЕРХ у хворих на ХОЗЛ коливається від 17 % до 78 % та супроводжується змінами мікробіому бронхів. Проблема лікування хворих з коморбідністю ХБ та ГЕРХ залишається актуальною.

На сьогодні при лікуванні загострення ХБ використовується традиційне лікування із застосуванням за показаннями антибіотиків, бронхолітичних та відхаркуючих засобів [GOLD, 2020].

Із нетрадиційних методів добре зарекомендував себе метод ендобронхіального введення оксиду азоту (N<sub>2</sub>O) [Свистунов Б. Д. с соавт., 2008; Чернеховская Н. Е. с соавт., 2008]. При цьому N<sub>2</sub>O, що генерується плазмохімічним способом з атмосферного повітря, нормалізує мікроциркуляцію, має антибактеріальну дію, усуває інфекцію і запалення, активізує функцію макрофагів і проліферацію фібробластів, а також стимулює регенерацію тканин [Кузнецова В. Л., Соловьева А. Г., 2015]. Найкраще вивчена ефективність такого методу при трофічних розладах гомілок (з ефектом – у 85,5 % хворих з трофічними виразками гомілок) [Пономаренко Г. Н., 2009; Макарова О. А., Кузнецова Н. Л., 2012; Shekhter A. V. et al., 2005].

Застосування NO-терапії в лікуванні ЛОР-патології в комплексі з традиційними методами лікування дає можливість підвищити ефективність лікування запальних захворювань середнього вуха [Голубовский Г. А., 2007, Носова О. А. и соавт., 2010].

Застосування оксиду азоту у хворих на ХОЗЛ в комплексному лікуванні обґрунтовано його протизапальною дією на слизову бронхів, а також досягненням вазо- та бронходилатуючого ефектів [Кытикова О.Ю. и соавт., 2019].

Отже, доведено позитивний вплив екзогенного оксиду азоту в невеликих концентраціях при багатьох захворюваннях, однак остаточно не встановлена ефективність такого методу лікування у хворих із загостренням хронічного бронхіту, та його дія потребує подальшого вивчення, що й обумовлює актуальність даної роботи.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи, яка проводилась в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» «Визначити роль Т-хелперів 17 типу у формуванні системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень» (№ держреєстрації 0115U000251).

**Мета дослідження:** підвищити ефективність лікування хворих на хронічний бронхіт шляхом застосування в комплексному лікуванні ендобронхіального введення монооксиду азоту.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити вплив ендобронхіального введення монооксиду азоту на показники стану хворих на ХБ в комплексній терапії (функціональні, бронхологічні, мікробіологічні, імунологічні).

2. Дослідити вплив ендобронхіального введення монооксиду азоту на показники мікробного навантаження нижніх дихальних шляхів хворих на ХБ в комплексній терапії.

3. Встановити вплив супутньої гастроєзофагальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) на перебіг ХБ та ефективність лікування хворих.

4. Вивчити ефективність ендобронхіального введення монооксиду азоту в комплексному лікуванні хворих з коморбідністю ХБ / ГЕРХ.

5. Визначити клінічну ефективність ендобронхіального введення монооксиду азоту в комплексному лікуванні хворих на ХБ та показання до його проведення.

**Об'єкт дослідження:** загострення хронічного бронхіту.

**Предмет дослідження:** бронхологічні, гастроскопічні, клініко-анамнестичні та функціональні характеристики перебігу ХБ у хворих (ендоскопічна картина стану слизової трахеї і бронхів, логарифми концентрації мікроорганізмів в бронхоальвеолярному змиві, тиск в малому колі кровообігу, насичення крові киснем, рівень сироваткових імуноглобулінів, показники функції зовнішнього дихання); динаміка ендоскопічних змін, лабораторних та функціональних показників, а також тривалості ремісії захворювання під впливом курсу ендобронхіального

введення монооксиду азоту в комплексному лікуванні хворих на ХБ.

**Методи дослідження:** загальноклінічні (збір анамнезу, огляд пацієнтів, загальний аналіз крові), рентгенологічні (комп'ютерна томографія органів грудної клітини), функціональні (функція зовнішнього дихання, визначення тиску в малому колі кровообігу методом ультразвукового дослідження серця, вимірювання насичення крові киснем), ендоскопічні (фібробронхоскопія, фіброгастроскопія), імунологічні (вміст у крові загальних імуноглобулінів А, М, G), мікробіологічні (посів мокротиння на поживні середовища з метою виявлення неспецифічної мікрофлори та мікроміцетів і визначення бактеріального навантаження дихальних шляхів), статистичні (з оцінкою достовірності відмінностей одержаних показників за параметричними та непараметричними методами варіаційної та рангової статистики).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Отримані наукові дані, що включення до традиційного комплексного лікування хворих на загострення ХБ ендобронхіального введення монооксиду азоту сприяє швидкій та виразній позитивній динаміці ендобронхіального запалення (позитивна динаміка на 2-му – 4-му сеансах введення) та забезпечує у хворих на ХБ нормалізацію насичення крові киснем (зростання рівнів  $P_{cO_2}$  капілярної крові на  $(2,0 \pm 0,3)$  мм рт. ст. проти  $(0,3 \pm 0,2)$  мм рт. ст. в контролі та  $SpO_2$  – на  $(1,4 \pm 0,2)$  % та  $(0,6 \pm 0,1)$  % відповідно,  $p < 0,05$ ), за рахунок зменшення запального процесу.

Доповнені наукові дані, що застосування ендобронхіального введення монооксиду азоту призводить до вираженої санації нижніх дихальних шляхів від бактерій зі зниженням інтегрального показнику сумарного логарифму їх концентрації у бронхоальвеолярному змиві, переважно за рахунок грампозитивних бактерій.

Установлено, що у 34 % хворих з загостренням ХБ на фоні ендобронхіту II-III ступеня запалення визначається супутня гастроєзофагальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), яка пов'язана з більшою частотою дистонії трахеобронхіального дерева, і супроводжується нижчим рівнем парціального тиску кисню у капілярній крові.

Отримані нові наукові дані про високу ефективність застосування ендобронхіального введення оксиду азоту в комплексному лікуванні хворих з коморбідністю ХБ / ГЕРХ, що призводить до вираженого зменшення мікробного навантаження нижніх дихальних шляхів зі зниженням показника сумарного логарифму концентрації мікроорганізмів у бронхоальвеолярному змиві.

Науково обгрунтовано, що включення до комплексного лікування хворих на загострення ХБ ендобронхіального введення монооксиду азоту сприяє подовженню строків клінічної ремісії на 2,0 місяці.

#### **Практичне значення отриманих результатів.**

У дисертаційній роботі встановлено, що у хворих на ХБ в комплексному лікуванні загострення є ефективним проведення курсу ендобронхіального введення монооксиду від апарату «Плазон» під час фібробронхоскопії після проведення санаційних заходів, протягом 1 хвилини,

2-4 сеанси через день на курс лікування залежно від динаміки ендобронхіального запалення.

Показаннями до проведення ендобронхіального введення монооксиду азоту в комплексному лікуванні хворих на ХБ є: 1) виражене ендобронхіальне запалення (II-III ступеня) (за J. Lemoine, 1965) у дорослих хворих з загостренням ХБ, які не мають протипоказань до застосування методу; 2) супутня ГЕРХ у хворих на ХБ, при якій досягається виразний антибактеріальний ефект.

**Впровадження результатів роботи у практику.** Результати роботи були впроваджені у практичну діяльність центру пульмонології, алергології та клінічної імунології клінічної лікарні «Феофанія» Державного Управління справами (м. Київ); центру бронхології та інтервенційної пульмонології клінічної лікарні «Феофанія» Державного Управління справами (м. Київ); в кабінеті ендоскопії центра прогресивної медицини та реабілітації «Rea+Med» (м. Миколаїв); в клініці пульмонології (з палатами для хіміотерапії) Національного військово-медичного клінічного центру (м. Київ); в учбовий процес на кафедрі медико-біологічних основ спорту та фізичної реабілітації Чорноморського національного університету імені Петра Могили (м. Миколаїв).

**Особистий внесок здобувача.** Авторкою особисто проведені аналіз літературних джерел та інформаційний пошук за темою дисертації, підбір тематичних пацієнтів, їх бронхологічне і гастроскопічне обстеження, діагностично-лікувальні фібробронхоскопії з ендобронхіальним введенням монооксиду азоту і без нього, клінічне і функціональне спостереження в динаміці, ведення документації, аналіз одержаних даних, їх статистичне оброблення, оформлення матеріалів дисертації. Підготовка до друку наукових праць виконана автором самостійно при консультативній допомозі наукового керівника. Висновки та практичні рекомендації сформульовані автором разом з науковим керівником.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на VIII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини: Матеріали» (м. Вінниця, 9-10, 2015р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Бронхіальна астма, алергія, клінічна та лабораторна імунологія – сьогоднішня та перспектива» (м. Київ, 29-30, 2018р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики» (м. Харків, 20, 2018р.), The international research and practical conference «The development of nature sciences: problems and solutions» (BRNO, the Czech Republic, 2018), V Всеукраїнській науковій конференції студентів та молодих вчених з фізіології з міжнародною участю «Фізіологія-медицині, фармації та педагогіці: Актуальні проблеми та сучасні досягнення»

(м. Харків, 16, 2018р.), XII Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні проблеми розвитку фізичної культури і спорту в сучасній Україні. Актуальні проблеми медицини» (м. Миколаїв, 2018р.), III Міжнародній науково-практичній конференції «Priority Directions Of Science Development» Науково-видавничий центр «Sci-conf.com.ua» (м. Львів, 2019р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових робіт, у томі числі 6 статей (4 – у провідних фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 – в іноземному виданні), 7 тез – у матеріалах науково-практичних конференцій (доповідей).

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертація викладена на 199 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, огляду літературних джерел, опису матеріалів та методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (Список використаних джерел містить 150 найменувань, з них вітчизняних 13, іноземних 137), двох додатків. Робота ілюстрована 17 таблицями та 2 рисунками.

#### **Об'єкт і методи дослідження.**

На базі клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами проведено проспективне відкрите дослідження з бронхологічним, гастроскопічним, клінічним, функціональним, лабораторним обстеженням 85 хворих на ХБ в фазі загострення з вираженим ендобронхіальним запаленням (II-III ступеня). Середній вік пацієнтів складав  $61,7 \pm 1,3$  років (хворі віком від 26 до 80 років), з них 48 чоловіків (56,5 %) та 37 жінок (43,5 %). Частота загострень –  $(2,3 \pm 0,1)$  разів/рік. Дослідження було схвалено комітетом з медичної етики ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України». Всі хворі підписали інформовану письмову згоду на участь у добровільних дослідженнях.

Діагноз хронічного бронхіту виставлявся на підставі клініко-лабораторних, рентгенологічних та бронхологічних даних, дослідження функції зовнішнього дихання (при  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ} > 70\%$ ) (накази МОЗ України № 128 від 19.03.2007, № 555 від 27.06.2013).

Критерії включення хворих в дослідження:

- чоловіки та жінки у віці старше 18 років,
- наявність хронічного бронхіту;
- наявність вираженого ендобронхіального запалення II-III ступеня (за J.Lemoine, 1965);

– можливість та бажання пацієнта брати участь у дослідженнях з наявністю письмової інформованої згоди на участь у добровільних дослідженнях з підписом пацієнта.

Критерії виключення хворих із дослідження:

- наявність у хворого ХОЗЛ, бронхіальної астми, бронхоектатичної хвороби, гіпоплазії легень,

– наявність у хворого інших тяжких захворювань (туберкульозу, СНІДу, декомпенсованої печінкової, ниркової недостатності, онкологічної патології, психічних розладів та ін.), які суттєво впливають на його стан, клінічні та імунологічні показники, лікування,

– наявність протипоказань до використання ендобронхіального введення оксиду азота (виражена гіпотонія, порушення згортання крові, вроджена недостатність глюкози-6-фосфатдігідрогенази (фовізм), ранній період після кровотеч (в тому числі внутрішніх), небезпека капілярних кровотеч у хворих з трофічною виразкою на тлі мальформації судин, вплив на молочні залози в період лактації, гострий інфаркт міокарда, геморагічний інсульт, алергічна реакція на оксид азоту, посилена больова реакція на вплив NO),

– кровохаркання,

– вагітність,

– відмова пацієнта брати участь у дослідженні.

Бронхологічно II ступінь запалення (за J. Lemoine, 1965) була визначена у 83 (97,6 %) хворих, III ступінь запалення – у 2 (2,4 %) хворих, дистонія трахеї та бронхів – у 17 пацієнтів (20,0 %), рубцовий стеноз бронхів – у 8 хворих (9,4 %).

Бронхообструктивний синдром при поступленні визначався у 29 хворих (34,1 %). Обсяг форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>) складав у середньому ( $86,1 \pm 1,1$ ) %, форсована життєва ємкість легень (ФЖЕЛ) – ( $95,2 \pm 1,8$ ) %, відношення ОФВ<sub>1</sub> до форсованої життєвої ємкості легень (ФЖЕЛ) – ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ – ( $86,1 \pm 1,1$ ) %.

Антибіотикотерапію одержували всі пацієнти (100,0 %), бронхолітичні засоби – 77 (90,6 %) осіб, глюкокортикоїдні препарати коротким курсом (при наявності обструктивного синдрому – дексаметазон 4 мг до 5 днів) – 57 (67,1 %) хворих.

Супутня гастроєзофагіальна рефлюксна хвороба визначалась у 28 хворих (32,9 %). Діагноз ГЕРХ виставлявся при наявності відповідних скарг та гастроєзофагоскопічного обстеження хворого (наказ МОЗ України № 943 від 31.10.2013).

До основної (1) групи, хворі якої одержували ендобронхіальні введення монооксиду азоту, увійшли 42 хворих на ХБ. До контрольної (2) групи, хворі якої не одержували ендобронхіальні введення монооксиду азоту, а тільки промивання фізіологічним розчином за аналогічною схемою проведення бронхоскопій, увійшли 43 особи. Хворі не розрізнялись суттєво за віком, статтю, давністю захворювання, частоті загострень.

Ступінь ендобронхіального запалення слизової бронхів у хворих основної групи дорівнювала в середньому ( $2,05 \pm 0,03$ ) ум. Од. (за J. Lemoine, 1965), контрольної групи – ( $2,00 \pm 0,00$ ) ум. Од. Вимірювання показників функції зовнішнього дихання, дослідження показників оксигенації крові проводилось до та після курсу лікування.

До 1 ГЕРХ+ групи увійшли 29 (34,1 %) хворих на ХБ з супутньою ГЕРХ: від 39 до 78 років, середній вік ( $64,0 \pm 1,9$ ) років, з них 13 (44,8 %)



жінок, 16 (55,2 %) чоловіків. У більшості хворих 1 ГЕРХ+ групи (21 пацієнт, 72,4 % серед хворих цієї групи) за Лос-Анжелеською системою класифікації був визначений езофагіт ступіню А, ступіню В – у 8 хворих на ХБ (27,6 %).

Контрольну 2 ГЕРХ- групу склали 56 хворих на ХБ без ознак ГЕРХ: від 26 до 80 років, середній вік ( $60,5 \pm 1,8$ ) років, з них 24 жінки (42,9 %), 32 чоловіки (57,1 %).

В обох групах були сформовані дві підгрупи: NO+ та NO-. В підгрупах NO+ [1 ГЕРХ+NO+ (13 осіб) та 2 ГЕРХ-NO+ (29 хворих)] хворі додатково до комплексного лікування одержували ендобронхіальні введення монооксиду азоту; в підгрупах NO- [1 ГЕРХ+NO- (16 осіб) та 2 ГЕРХ-NO- (27 хворих)] хворі не одержували ендобронхіальні введення монооксиду азоту, а тільки промивання фізіологічним розчином за аналогічною схемою проведення бронхоскопій. Хворі не розрізнялись суттєво за наведеними вище ознаками, що характеризували групу в цілому.

Для вирішення запланованих завдань були використані наступні методи обстеження хворих:

- загально-клінічні: анамнез, огляд хворого, загальний аналіз крові;
- рентгенологічне обстеження легень;
- функціональні: а) вимірювання показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) на апараті «Пульмовент» (Україна); б) вимірювання парціального тиску кисню в крові (PO<sub>2</sub>) проводилось на аналізаторі газів крові EasyBloodGas (Medica Corp., США) у капілярній крові; вимірювання ступеня насичення гемоглобіну крові киснем (сатурації – SaO<sub>2</sub>) з використання пульсоксиметра («Medicare»); в) ехокардіографія: непряме визначення тиску у легеневій артерії проводилось методом ехокардіографії (на приладі «Philips En Visor») шляхом визначення максимального градієнту тиску на трикуспідальному клапані правого шлуночку серця в систолу.
- бронхологічні (фібробронхоскопом «Olympus BF type P40»);
- гастроскопічні;
- мікробіологічні: посів БАЗ на поживні середовища; при статистичній обробці враховувався логарифм концентрації мікроорганізмів (за кількістю мікроорганізмів – бактерій та/або мікрогрибів в 1 мл мокротиння) в умовних одиницях на 1 мл (ум. од. / мл);
- імунологічні дослідження крові: дослідження сироватки крові за методом G. Mancini (1965) з оцінкою рівней імуноглобулінів А, М і G (Микроген, Росія) методом імуноферментного аналізу
- статистичні: статистична обробка матеріалу проводилась за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у пакет Microsoft Office Professional 2000 у програмі Excel.

Методика лікування. Ендобронхіальні введення оксиду азоту від апарату «Плазон» проводились під час фібробронхоскопії після проведення санаційних заходів. Дистальний кінець ендоскопа вводили в сегментарний або субсегментарний бронх, з якого найбільше надходив слизово-гнійний секрет, або над шпорами нижньо-дольових бронхів зліва та зправа. У

біопсійний канал ендоскопу вводили голку діаметром 2 мм на глибину 1 см. Оксид азоту подавали по біопсійному каналу ендоскопу в мінімальному режимі протягом 1 хвилини. Вміст NO в газовому потоці при цьому склав 2500 ppm. Лікування проводили через день, всього 4-5 сеансів на курс. Взяття бронхоальвеолярного змиву (БАЗ) для мікробіологічного дослідження проводилось при першій та останній бронхоскопії.

### **Результати дослідження та їх обговорення.**

В результаті проведених досліджень було встановлено наступне.

Застосування ендобронхіального введення оксиду азоту в комплексному лікуванні хворих на хронічний бронхіт сприяло більш швидкій та виразній позитивній динаміці ендобронхіального запалення в комплексній терапії хворих з однаковим кінцевим результатом. Зокрема, на 2-й – 4-й бронхоскопії ступінь запалення слизової бронхів у хворих, які одержували ендобронхіальні введення оксиду азоту, була вірогідно нижчою, ніж в групі контролю: відповідно  $(1,04 \pm 0,05)$  ум. од.,  $p < 0,05$ , тоді як серед хворих 2 групи –  $(1,20 \pm 0,05)$  ум. од.,  $p < 0,05$ . К моменту закінчення курсу ендобронхіального введення оксиду азоту ступінь запалення слизової бронхів в групах не відрізнялась.

Додавання до курсу комплексного лікування ендобронхіального введення оксиду азоту в цілому не впливало на показники ФЗД, змінення тиску в легеневій артерії.

При цьому у хворих 1 групи визначалось вірогідне зростання  $PcO_2$  капілярної крові після лікування, на відміну від хворих групи порівняння: відповідно з  $(60,0 \pm 0,3)$  мм рт. ст. до  $(62,0 \pm 0,2)$  мм рт. ст.,  $p < 0,05$  та  $(60,5 \pm 0,2)$  мм рт. ст. до  $(60,7 \pm 0,1)$  мм рт. ст. У процесі лікування також вірогідно збільшилась  $SaO_2$  в обох групах, але серед хворих 1 групи це збільшення було більш виразним, ніж у хворих 2 групи: відповідно з  $(96,1 \pm 0,2)$  % до  $(97,6 \pm 0,2)$  %,  $p < 0,05$  та  $(96,4 \pm 0,2)$  % до  $(97,0 \pm 0,2)$  %.

Це можливо пояснити більш глибоким впливом на запальний процес в бронхолегеневій системі, пов'язаний з впливом на мікроциркуляцію, додатковою антибактеріальною дією оксиду азоту, його позитивним впливом на імунні клітини та регенерацію тканин.

Отже, застосування ендобронхіального введення монооксиду азоту при комплексному лікуванні хворих із загостренням ХБ сприяло додатковому позитивному ефекту після лікування у зв'язку з більш виразним зростанням насичення крові киснем (зростання  $PO_2$  капілярної крові та  $SaO_2$  після лікування).

З метою встановлення впливу ендобронхіального введення монооксиду азоту на показники бактеріального навантаження слизової оболонки бронхів хворих на ХБ були проаналізовані зміни в концентрації грампозитивних (Грам+), грамнегативних (Грам-) бактерій та грибів за показниками їх концентрації в БАЗ.

До початку лікування у бронхоальвеолярному змиві (БАЗ) в нижніх дихальних шляхах хворих із загостренням бронхіту визначалась велика

кількість різних мікроорганізмів: відповідно в 1 групі та 2 групі сумарний логарифм їх концентрації складав ( $7,60 \pm 0,46$ ) ум. од. та ( $8,42 \pm 0,65$ ) ум. од. (табл. 1).

Таблиця 1.

**Середній логарифм концентрації мікроорганізмів у бронхоальвеолярному змиві у хворих на ХБ до та після лікування, ( $M \pm m$ ) умовних одиниць (ум. од.)**

Мікроорганізм	Групи хворих			
	основна (n = 42)		контрольна (n = 43)	
	до лікування	після	до лікування	після
<i>St. Epidermidis</i>	$0,17 \pm 0,12$	$0,00 \pm 0,00$	$0,51 \pm 0,21$	$0,07 \pm 0,07\#$
<i>S. viridans</i>	$2,40 \pm 0,41$	$0,14 \pm 0,10\#*$	$1,79 \pm 0,38$	$0,56 \pm 0,18\#$
<i>S. haemolyticus</i>	$0,26 \pm 0,18$	$0,00 \pm 0,00$	$0,88 \pm 0,29$	$0,26 \pm 0,18$
<i>S. pyogenes</i>	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$	$0,12 \pm 0,12$	$0,00 \pm 0,00$
<i>S. pneumoniae</i>	$0,12 \pm 0,12$	$0,00 \pm 0,00$	$0,14 \pm 0,14$	$0,00 \pm 0,00$
<i>St. Aureus</i>	$1,24 \pm 0,33$	$0,21 \pm 0,15\#*$	$1,37 \pm 0,33$	$0,74 \pm 0,21$
<i>Enterococcus faecalis</i>	$0,79 \pm 0,29$	$0,00 \pm 0,00\#$	$0,74 \pm 0,27$	$0,00 \pm 0,00\#$
<i>Corynebacterium spp.</i>	$0,45 \pm 0,23$	$0,00 \pm 0,00\#$	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$0,26 \pm 0,18$	$0,00 \pm 0,00$	$0,91 \pm 0,30$	$0,07 \pm 0,07\#$
<i>Klebsiella spp.</i>	$0,38 \pm 0,19$	$0,00 \pm 0,00\#$	$0,47 \pm 0,20$	$0,00 \pm 0,00\#$
<i>Escherichia coli</i>	$0,10 \pm 0,10$	$0,00 \pm 0,00$	$0,33 \pm 0,16$	$0,07 \pm 0,07$
<i>Proteus mirabilis</i>	$0,00 \pm 0,00$	$0,12 \pm 0,12$	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$
<i>Acinetobacter baumannii</i>	$0,10 \pm 0,10$	$0,00 \pm 0,00$	$0,12 \pm 0,12$	$0,00 \pm 0,00$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$0,29 \pm 0,20$	$0,00 \pm 0,00$	$0,28 \pm 0,19$	$0,07 \pm 0,07$
<i>Candida spp.</i>	$1,05 \pm 0,25$	$0,10 \pm 0,10\#$	$0,53 \pm 0,19$	$0,12 \pm 0,08\#$
<i>Aspergillus spp.</i>	не визначались	не визначались	визначались у 2 хворих	визначались у 1 хворого
Сума логарифмів концентрації всіх мікробів	$7,60 \pm 0,46$	$0,57 \pm 0,27\#*$	$8,42 \pm 0,65$	$2,02 \pm 0,34\#$

Примітки:

- \* – статистично підтвержене розходження відповідного показника в двох групах ( $p < 0,05$ ),
- # – статистично підтвержене змінення показника до та після лікування ( $p < 0,05$ ) захворювання.

Після лікування кількість мікроорганізмів у БАЗ вірогідно знижувалась в обох групах за рахунок грампозитивних бактерій *S. viridans*, в 1 групі також – *St. aureus*, в 2 групі також – *St. epidermidis*. За інтегральним показником сумарного логарифму концентрації грампозитивних мікроорганізмів у БАЗ їх кінцева кількість була майже в 4,5 рази меншою в 1 групі –  $(0,36 \pm 0,18)$  ум. Од. проти  $(1,63 \pm 0,29)$  ум. Од. в 2 групі,  $p < 0,05$ .

У цілому за показником концентрації всіх мікроорганізмів у БАЗ їх кінцева кількість була майже в 3,5 рази меншою в 1 групі –  $(0,57 \pm 0,27)$  ум. од. проти  $(2,02 \pm 0,34)$  ум. од. в 2 групі,  $p < 0,05$ .

Отже, застосування ендобронхіального введення монооксиду азоту в комплексному лікуванні хворих на ХБ сприяло зниженню загальної кількості мікроорганізмів у нижніх дихальних шляхах хворих на ХБ, переважно, за рахунок зменшення кількості сапрофітних та умовно-патогенних грампозитивних бактерій в нижніх дихальних шляхах.

Таким чином, динаміка вмісту бактерій в нижніх дихальних шляхах хворих обох груп була пов'язаною зі зменшенням їх концентрації, що було обумовлено застосованими лікувальними заходами. Додавання до традиційного курсу лікування хворих на ХБ ендобронхіального введення монооксиду азоту обумовлювало вірогідно кращу динаміку інтегрального показника сумарного логарифму концентрацій мікроорганізмів у БАЗ хворих.

Отримані дані співпадають з даними літературних джерел, NO відіграє роль у захисті від патогенів та може захищати від бактерій, грибів, вірусів і паразитів через пряму та опосередковану дію, а також сприяє активації імунних процесів, включаючи диференціацію та проліферацію імунних клітин [Jones, M.L., et al., 2010, David, O, et al., 2012].

Видужання хворих на ХБ супроводжувалось частковим відновленням показників гуморального імунітету, переважно, за рахунок IgM та IgG, що було більш виражено в 1 групі, де хворі одержували оксид азоту, але вірогідної різниці між групами хворих за цими показниками встановлено не було.

Ускладнень при проведенні ендобронхіального введення оксиду азоту не було визначено.

Було відмічено, що серед обстежених 85 хворих на ХБ в фазі загострення, які надійшли до стаціонару, гастроєзофагальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) була виявлена у 29 хворих (34,1 %), які склали 1 ГЕРХ+ групу. В контрольну 2 ГЕРХ- групу увійшли 56 хворих на ХБ без ознак ГЕРХ. Отже, у кожного третього хворого з манифестуючою клінічною картиною типового ХБ супутня ГЕРХ могла впливати на патогенез та обумовлювати наявність певних особливостей клінічної картини.

У зв'язку з цим виникло питання про вплив ГЕРХ на перебіг ХБ та на особливості використання ендобронхіального введення монооксиду азоту при коморбідності ХБ / ГЕРБ.

Серед 29 хворих з ГЕРХ езофагіт ступіню А за Лос-Анжелеською системою класифікації [Наказ МОЗ України № 943 від 31.10.2013 р.] був визначений у 21 (72,4 %) пацієнта, ступіню В – у 8 (27,6 %) пацієнтів, тобто, серед обстежених хворих на ХБ з виразним ендобронхіальним запаленням не було діагностовано хворих з важким запаленням стравоходу (С та D ступінями тяжкості пошкодження слизової оболонки).

При аналізі одержаних даних у залежності від діагностованої ГЕРХ у хворих на загострення ХБ було встановлено відсутність статистично підтвердженої різниці за частотою визначення постзапального пневмофіброзу на КТ, рубцового стенозу бронхів та деформуючого бронхіту при бронхоскопії та бронхообструктивного синдрому. Разом з тим, у хворих з гастроєзофагальної рефлексної хворобою було виявлено більшу частоту дистонії трахеобронхіального дерева ( $p < 0,05$ ): у 10 (34,5 %) проти 7 (12,5 %) хворих без гастроєзофагальної рефлексної хвороби,  $p < 0,05$ , що свідчило про достовірний вплив ГЕРХ на перебіг ХБ.

Наявність супутньої ГЕРХ у хворих з загостренням ХБ не була пов'язана з наявністю анатомічних порушень бронхолегеневої системи (частотою пневмофіброзних змін в легенях, рубцового стенозу бронхів та деформуючого бронхіту), з показниками ФЗД (ОФВ1, ОФВ1 / ФЖЕЛ, СОШ 25-75), наявністю бронхообструктивного синдрому, з виразністю неспецифічного запалення в організмі хворих (за показниками ШОЕ та рівня фібріногену в крові), а також з мікробним навантаженням нижніх дихальних шляхів.

Серед досліджених показників була встановлена різниця за рівнем парціального тиску кисню ( $PO_2$ ) у капілярній крові: в 1 групі цей показник в середньому дорівнював ( $59,3 \pm 0,3$ ) мм ртутного стовбчику (рт. ст.), в 2 групі – ( $60,2 \pm 0,3$ ) мм рт. ст.,  $p = 0,053$ , що свідчило про нижчу насиченість крові киснем у хворих на ХБ з супутньою ГЕРХ та, імовірно, віддзеркалювало більш глибокі порушення газообміну в легенях, що могло бути обумовлено особливостями запального процесу при коморбідності з більш виразними змінами вентиляційно-перфузійних відношень в бронхолегеневій системі в зв'язку з наявністю, зокрема, ваго-вагальних рефлексів при ГЕРХ.

Таким чином, важке загострення ХБ з виразним ендобронхіальним запаленням (2-3 ступеня) не було асоційовано з виразним запаленням стравоходу при ГЕРХ, але наявна ГЕРХ може обумовлювати деякі особливості перебігу ХБ (більшу частоту дистонії трахеобронхіального дерева, нижчу насиченість крові киснем).

При аналізі змін мікробного навантаження нижніх дихальних шляхів хворих в залежності від наявності ГЕРХ та одержання в комплексному лікуванні ендобронхіального введення монооксиду азоту було встановлено вірогідне зниження кількості мікроорганізмів в БАЗ у всіх хворих на ХБ / ГЕРХ, але при застосуванні NO (підгрупа 1 ГЕРХ+NO+) мікробне

навантаження нижніх дихальних шляхів після лікування було суттєво нижчим, ніж в підгрупі з коморбідністю ХБ / ГЕРХ, де не одержували оксид азоту: відповідно в підгрупі 1 ГЕРХ+NO+ –  $(0,23 \pm 0,23)$  ум. од. проти  $(2,75 \pm 0,68)$  ум. од. в підгрупі 1 ГЕРХ+NO-,  $p < 0,05$ , що свідчило про позитивний вплив ендобронхіального введення NO на ступінь бактеріального навантаження у хворих з коморбідністю ХБ / ГЕРХ.

Одночасно в підгрупах хворих на ХБ без супутньої ГЕРХ (2 ГЕРХ-група) спостерігалась аналогічна картина: було відзначено зниження показнику суми логарифмів концентрації мікробів у всіх хворих 2 групи, але, на відміну від 1 групи, ступінь зниження мікробного навантаження після лікування в обох підгрупах 2 групи не відрізнялась вірогідно: відповідно в підгрупі 2 ГЕРХ-NO+ –  $(0,72 \pm 0,38)$  ум. од. проти  $(1,59 \pm 0,35)$  ум. од. в підгрупі 2 ГЕРХ-NO-,  $p = 0,095$ .

Отже, застосування ендобронхіального введення оксиду азоту було більш ефективним в комплексному лікуванні хворих з коморбідністю ХБ / ГЕРБ (підгрупа 1 ГЕРХ+NO+).

Таким чином, наявність супутньої ГЕРХ у хворих на ХБ негативно впливає на мікробіом дихальних шляхів. Додаткове застосування в комплексному лікуванні таким хворим монооксиду азоту здійснювало виражений позитивний вплив на мікробіом дихальних шляхів, обумовлювало зниження показнику суми логарифмів концентрації всіх мікробів у хворих, приводячи до покращення мікробіому.

Таким чином, в роботі одержані данні про додатковий антибактеріальний ефект у хворих з коморбідністю ХБ / ГЕРХ, пов'язаний із застосуванням ендобронхіального введення монооксиду азоту, одержаного через апарат «Плазон».

При спостереженні за пролікованими хворими протягом від 10 до 16 місяців було встановлено подовження тривалості клінічної ремісії на 2,0 місяці – з  $(4,2 \pm 0,6)$  місяців до  $(6,2 \pm 0,5)$  місяців ( $p < 0,05$ ) у хворих 1 групи, які одержували оксид азоту, та на 1,1 місяці – з  $(4,1 \pm 0,4)$  місяців до  $(5,2 \pm 0,5)$  місяців ( $p > 0,05$ ) у хворих 2 групи. Це свідчило про позитивний вплив ендобронхіального введення оксиду азоту на подовження клінічної ремісії ХБ у хворих, які одержали під час загострення курс ендобронхіальних введень оксиду азоту в комплексному лікуванні.

Результати досліджень, проведених за останнє десятиріччя за допомогою методів секвенування нового покоління (з визначенням 16S рДНК), дозволяють припустити, що кількісні та/або якісні зміни в мікробіомі бронхолегеневої системи можуть бути важливими для формування загострення та прогресування легневих захворювань [Leopoldo, N., et al., 2014].

Отже, додаткове включення до традиційного комплексного лікування хворих на загострення ХБ ендобронхіального введення монооксиду азоту призводило до статистично підтверженої більш вираженої санації нижніх

дихальних шляхів від мікроорганізмів, що сприяло подовженню строків клінічної ремісії на 2,0 місяці.

Оскільки дослідження проводилось на контингенті хворих на ХБ в фазі загострення з вираженим ендобронхіальним запаленням (II-III ступеня), з урахуванням впливу ГЕРХ на показники, що були проаналізовані, розроблені показання застосування методу ендобронхіального введення монооксиду азоту:

1) виражене ендобронхіальне запалення (II-III ступеня) (за J.Lemoine, 1965) у дорослих хворих з загостренням ХБ, які не мають протипоказань до застосування методу;

2) супутня ГЕРХ у хворих на ХБ.

Таким чином, в роботі представлені докази ефективності ендобронхіального введення монооксиду азоту в комплексному лікуванні хворих на загострення ХБ, а також ХБ при наявності коморбідності з ГЕРХ, показані особливості перебігу ХБ при наявності коморбідності з ГЕРХ, розроблені показання для використання цього методу у хворих на ХБ.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування та запропоновано нове вирішення актуального наукового завдання пульмонології – підвищення ефективності лікування хворих на хронічний бронхіт шляхом застосування в комплексному лікуванні ендобронхіального введення монооксиду азоту.

1. Включення до традиційного комплексного лікування хворих на загострення ХБ ендобронхіального введення монооксиду азоту сприяє швидкій та виразній позитивній динаміці ендобронхіального запалення (позитивна динаміка на 2-му – 4-му сеансах введення) та забезпечує у хворих на ХБ нормалізацію насичення крові киснем (зростання рівнів  $PcO_2$  капілярної крові на  $(2,0 \pm 0,3)$  мм рт. ст. проти  $(0,3 \pm 0,2)$  мм рт. ст. в контролі, та  $SpO_2$  – на  $(1,4 \pm 0,2)$  % та  $(0,6 \pm 0,1)$  % відповідно,  $p < 0,05$ ).

2. Застосування ендобронхіального введення монооксиду азоту призводить до більш вираженої санації нижніх дихальних шляхів від бактерій зі зниженням інтегрального показнику сумарного логарифму їх концентрації у бронхоальвеолярному змиві з  $(7,60 \pm 0,46)$  ум. од. до  $(0,57 \pm 0,27)$  ум. од. проти з  $(8,42 \pm 0,65)$  ум. од. до  $(2,02 \pm 0,34)$  ум. од. в контролі,  $p < 0,05$ , переважно, за рахунок грампозитивних бактерій.

3. У 34 % хворих з важким загостренням ХБ на фоні ендобронхіту 2-3 ступеня запалення визначається супутня гастроезофагальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), яка пов'язана з більшою частотою у них дистонії трахеобронхіального дерева (34,5 % проти 12,5 % в контрольній групі,  $p < 0,05$ ), і супроводжується нижчим рівнем парціального тиску кисню у капілярній крові –  $(59,3 \pm 0,3)$  мм рт. ст. проти  $(60,2 \pm 0,3)$  мм рт. ст. в контролі,  $p = 0,05$ .

4. Застосування ендобронхіального введення оксиду азоту є ефективним у комплексному лікуванні хворих з коморбідністю ХБ / ГЕРХ і призводить до вираженого зменшення мікробного навантаження нижніх дихальних шляхів зі зниженням показника сумарного логарифму концентрації мікроорганізмів у бронхоальвеолярному змиві з  $(7,54 \pm 0,87)$  ум. од. до  $(0,23 \pm 0,23)$  ум. од. відповідно проти  $(8,75 \pm 1,05)$  ум. од. та  $(2,75 \pm 0,68)$  ум. од. в контролі,  $p < 0,05$ .

5. Включення ендобронхіального введення монооксиду азоту до комплексного лікування хворих на важке загострення ХБ сприяє подовженню строків клінічної ремісії на 2,0 місяці (збільшує середню тривалість ремісії з  $(4,2 \pm 0,6)$  міс до  $(6,2 \pm 0,5)$  міс,  $p < 0,05$ ) проти 1,1 міс (з  $(4,1 \pm 0,4)$  міс до  $(5,2 \pm 0,5)$  міс,  $p > 0,05$ ) в контрольній групі.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на ХБ рекомендується в комплексному лікуванні загострення проводити курс ендобронхіального введення монооксиду від апарату «Плазон» під час фібробронхоскопії після проведення санаційних заходів, протягом 1 хвилини, 3-4 сеанси через день на курс лікування залежно від динаміці ендобронхіального запалення.

2. Показаннями до проведення ендобронхіального введення монооксиду азоту в комплексному лікуванні хворих на ХБ є:

1) виражене ендобронхіальне запалення (2-3 ступеня) (за J. Lemoine, 1965) у дорослих хворих з загостренням ХБ, які не мають протипоказань до застосування методу;

2) супутня ГЕРХ у хворих на ХБ, при якій досягається виразний антибактеріальний ефект.

## СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1 Діагностика за результатами методу інтерпретації спірометричних тестів у пульмонології / М'ясний І. С., Коваленко М. М., Лопата В. О., Петренко Л. В., Макарова Г. В., Корбут Н. М., Лиховський Ю. І. // Актуальні проблеми клінічної та профілактичної медицини. 2015. № 3. С. 20–25. *(Здобувачка: підбір клінічного матеріалу, статистична обробка отриманих даних, написання окремих фрагментів тексту, формулювання висновків). Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index.*

2. The frequency of detection of various forms of deforming bronchitis during endoscopic examination of patients with bleeding from the bronchopulmonary system / Makarova G. V., Avramenko A. A. // Journal of Education, Health and Sport. 2018. Vol 8 No 11. С. 617–624. *(Здобувачкою обстежено хворих, проведена статистична обробка результатів, пошук та аналіз наукової літератури, формулювання висновків, підготовлено статтю до друку). Міжнародний журнал.*



3. Вплив інтрабронхіальних інфузій монооксиду азоту на бактеріальне навантаження слизової бронхів при лікуванні хворих на хронічний бронхіт / Г. В. Макарова, О. М. Рекалова, А. В. Сергієнко, І. С. М'ясний, Л. В. Шевченко // Український пульмонологічний журнал. 2019. № 3. С. 27–31. *(Здобувачкою проведено обстежено хворих, статистична обробка результатів, пошук та аналіз наукової літератури, формулювання висновків, підготовлено статтю до друку. Співавтори: підбір клінічного матеріалу, аналіз літературних джерел, написання окремих фрагментів тексту, формулювання висновків). Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index.*

4. Гемодинамічна функція легень та насичення крові киснем при інтрабронхіальному застосуванні інфузій монооксиду азоту у хворих на хронічний бронхіт / Макарова Г. В., Рекалова О. М., Азімцева О. А., Ромашко О. А., Коржелецький О. С., Тигронян А. С. // Актуальні проблеми клінічної та профілактичної медицини. 2019. № 3. С. 13–18. *(Здобувачем обстежено хворих, проведена статистична обробка результатів, проведено пошук та аналіз наукової літератури, формулювання висновків, підготовлено статтю до друку. Співавтори: підбір клінічного матеріалу, аналіз літературних джерел, написання окремих фрагментів тексту, формулювання висновків). Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index.*

5. Особливості перебігу хронічного бронхіту у хворих з супутньою гастроєзофагіальною рефлексною хворобою / Макарова Г. В., Рекалова О. М. // Астма та алергія. 2019. № 4. С. 37–42. *(Здобувачем обстежено хворих, проведена статистична обробка результатів, формулювання висновків, підготовлено статтю до друку. Співавтор: підбір клінічного матеріалу, аналіз літературних джерел, написання окремих фрагментів тексту, формулювання висновків). Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index.*

6. Застосування інтрабронхіальних інфузій монооксиду азоту при лікуванні хворих на хронічний бронхіт з супутньою гастроєзофагіальною рефлюксною хворобою / Макарова Г. В. // Актуальні проблеми клінічної та профілактичної медицини. 2020. Т. 4, № 1. С. 26–33. *Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index.*

7. Влияние ингибиторов протонной помпы на эффективность прокинетики при лечении больных хроническим неатрофическим гастритом / Авраменко А. О., Макарова Г. В. // Матеріали VIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини» (м. Вінниця 9-10 листопада 2015). 2015. С. 68–70.

8. Вплив інсуфляції екзогенного оксиду азоту на рівень сироваткових імуноглобулінів у хворих на хронічний бронхіт / Макарова Г. В., Рекалова О. М., М'ясний І. С., Сергієнко А. В. // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Бронхіальна астма, алергія, клінічна та

лабораторна імунологія – сьогоднішня та перспектива» ( м. Київ, 29-30 березня 2018). С. 19-20.

9. Вплив екзогенного оксиду азоту на виразність ендобронхіального запалення при комплексному лікуванні хворих на хронічний бронхіт / Макарова Г. В., Рекалова О. М., І. С. М'ясний І. С. // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: Профілактика неінфекційних захворювань. Пріоритет сучасної науки та практики» (м. Харків, 20 квітня 2018). 2018. С. 131.

10. Влияние длительно протекающего хронического бронхита на концентрацию хеликобактерной инфекции у больных хроническим неатрофическим гастритом / Авраменко А. О., Редька Є. Г., Невинський А. Г., Сарафанюк Н. Л., Короленко Р. Н., Макарова Г. В. // The international research and practical conference «The development of nature sciences: problems and solutions» (Brno, the Czech Republic, April 27-28, 2018). 2018. С. 122–125.

11. Частота виявлення різних видів мікроорганізмів при плановому обстеженні хворих із патологією бронхів / Макарова Г.В. // Матеріали V Всеукраїнської наукової конференції студентів та молодих вчених з фізіології з міжнародною участю «Фізіологія-медицині, фармації та педагогіці: Актуальні проблеми та сучасні досягнення» (м. Харків, 16 травня 2018). 2018. С. 63.

12. Частота виявлення неферментуючих бактерій у хворих на хронічний бронхіт / Макарова Г. В., Авраменко А. О. // Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні проблеми розвитку фізичної культури і спорту в сучасній Україні. Актуальні проблеми медицини» (м. Миколаїв, 7-8 червня 2018). 2018. С. 42–43.

13. Рівні інтерлейкінів 8,17А та С-реактивного протеїну в крові хворих як відображення різниці перебігу хронічного бронхіту та хронічного обструктивного захворювання легень / Рекалова О. М., Панасюкова О. Р., Макарова Г. В. // The 3rd International scientific and practical conference “Priority directions of science development” (December 28-29, 2019) SPC “Sci-conf.com.ua”, Lviv, Ukraine. 2019. С. 138-140.

## АНОТАЦІЯ

**Макарова Г. В. Ефективність ендобронхіального введення монооксиду азоту в комплексному лікуванні хворих на загострення хронічного бронхіту. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2020.

Наведено результати клініко-функціонального, бронхологічного, гастроскопічного, мікробіологічного обстеження 85 хворих на хронічний бронхіт (ХБ) у фазі загострення з вираженим ендобронхіальним запаленням (II-III ступеня). Середній вік пацієнтів був  $(61,7 \pm 1,3)$  років. Додатково до

традиційного курсу лікування 42 хворих одержали ендобронхіальне введення монооксиду азоту (NO) від апарату «Плазон» під час фібробронхоскопії (всього 4-5 сеансів, через день); 43 хворих склали 2 групи (контрольну).

Встановлено, що ендобронхіальні введення NO сприяють виразній позитивній динаміці ендобронхіального запалення на 2-му – 4-му сеансах ендобронхіального введення NO, насиченню крові киснем ( $PO_2$  капілярної крові,  $SaO_2$ ), призводять до санації бронхів зі зниженням сумарного логарифму концентрації мікроорганізмів (СЛК) у бронхоальвеолярному змиві з  $(7,60 \pm 0,46)$  ум. од. до  $(0,57 \pm 0,27)$  ум. од. проти з  $(8,42 \pm 0,65)$  ум. од. до  $(2,02 \pm 0,34)$  ум. од. в контролі,  $p < 0,05$ .

У 34 % хворих на ХБ визначається супутня гастроєзофагальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), яка пов'язана з більшою частотою дистонії трахеобронхіального дерева (34,5 % проти 12,5 %,  $p < 0,05$ ). Застосування ендобронхіального введення NO у таких хворих призводить до вираженого зниження СЛК: з  $(7,54 \pm 0,87)$  ум. од. до  $(0,23 \pm 0,23)$  ум. од. відповідно проти  $(8,75 \pm 1,05)$  ум. од. та  $(2,75 \pm 0,68)$  ум. од. в контролі,  $p < 0,05$ .

Включення до лікування хворих ендобронхіального введення NO сприяє подовженню строків клінічної ремісії на 2,0 місяці. Показаннями до ендобронхіального введення NO є виражене ендобронхіальне запалення (II-III ступеня) у дорослих хворих з загостренням ХБ, які не мають протипоказань до застосування методу; супутня ГЕРХ.

**Ключові слова:** хронічний бронхіт, ендобронхіальне введення монооксиду азоту, коморбідність, гастроєзофагальна рефлюксна хвороба.

## АННОТАЦІЯ

**Макарова Г. В. Эффективность эндобронхиального введения монооксида азота в комплексном лечении больных с обострением хронического бронхита. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.27 – пульмонология. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2020.

Приведены результаты клинико-функционального, бронхологического, гастроскопического, микробиологического обследования 85 больных хроническим бронхитом (ХБ) в фазе обострения с выраженным эндобронхиальным воспалением (II-III степени). Средний возраст пациентов был  $(61,7 \pm 1,3)$  лет. Дополнительно к традиционному курсу лечения 42 больных получили эндобронхиальное введение монооксида азота (NO) от аппарата «Плазон» во время фибробронхоскопии (всего 4-5 сеансов, через день); 43 больных составили 2 группы (контрольную).

Установлено, что эндобронхиальное введение NO способствуют: выраженной положительной динамике эндобронхиального воспаления на 2-м – 4-м сеансах эндобронхиального введения NO, насыщению крови кислородом ( $PO_2$  капиллярной крови,  $SaO_2$ ), приводят к санации бронхов со снижением суммарного логарифма концентрации микроорганизмов (СЛК) в бронхоальвеолярной смыве с ( $7,60 \pm 0,46$ ) усл. ед. до ( $0,57 \pm 0,27$ ) усл. ед. соответственно против ( $8,42 \pm 0,65$ ) усл. ед. и ( $2,02 \pm 0,34$ ) усл. ед. в контроле,  $p < 0,05$ .

У 34% больных ХБ определяется сопутствующая гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), которая связана с большей частотой дистонии трахеобронхиального дерева (34,5% против 12,5%,  $p < 0,05$ ). Применение эндобронхиального введения NO у таких больных приводит к выраженному снижению СЛК: с ( $7,54 \pm 0,87$ ) усл. ед. до ( $0,23 \pm 0,23$ ) усл. ед. соответственно против ( $8,75 \pm 1,05$ ) усл. ед. та ( $2,75 \pm 0,68$ ) усл. ед. в контроле,  $p < 0,05$ .

Включение в лечение больных эндобронхиального введения NO способствует удлинению сроков клинической ремиссии на 2,0 месяца. Показаниями к эндобронхиальному введению NO является выраженное эндобронхиальное воспаление (II-III степени) у взрослых больных с обострением ХБ, которые не имеют противопоказаний к применению метода; сопутствующая ГЭРХ.

**Ключевые слова:** хронический бронхит, эндобронхиальное введение монооксида азота, коморбидность, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь.

## ABSTRACT

**Makarova G.V. The effectiveness of endobronchial nitrogen monoxide (NO) administration in the complex treatment of patients with exacerbation of chronic bronchitis.** - The manuscript.

Thesis for scientific degree of a Candidate of Medical Sciences (PhD) in speciality 14.01.27 – Pulmonology. – The State Organization «National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F.G.Yanovsky, National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2020.

The results of clinical-and-functional, bronchoscopic, gastroscopic, and microbiological examination of 85 patients with chronic bronchitis in the exacerbation phase with significant endobronchial inflammation (grade II-III) are presented. The mean age of patients was ( $61.7 \pm 1.3$ ) years. The conventional therapy scheme in 42 patients was complemented with endobronchial administration of nitrogen monoxide (NO) provided by "Plazon" apparatus during the fibrobronchoscopy (4-5 sessions every second day). Other 43 patients were included into the control group.

Endobronchial NO administration facilitated the apparent positive dynamics of the endobronchial inflammation revealed at the 2nd-4th sessions providing for higher oxygen saturation in the blood (capillary blood  $PO_2$ ,  $SaO_2$ ) and bronchial

decontamination resulting in the decrease of the total logarithm of microbial concentration in the bronchoalveolar lavage from  $(7.60 \pm 0.46)$  to  $(0.57 \pm 0.27)$  conventional units versus  $(8.42 \pm 0.65)$  to  $(2.02 \pm 0.34)$  decrease in the control group,  $p < 0.05$ .

34 % of patients with chronic bronchitis are presented with gastroesophageal reflux disease (GERD) comorbidity related to higher incidence of tracheobronchial tree dystony (34.5 % versus 12.5 %,  $p < 0.05$ ). Endobronchial NO administration in these cases results in more significant drop of the total logarithm of microbial concentration in the bronchoalveolar lavage from  $(7.54 \pm 0.87)$  to  $(0.23 \pm 0.23)$  conventional units as compared to  $(8.75 \pm 1.05)$  to  $(2.75 \pm 0.68)$  decrease in the control group,  $p < 0.05$ .

The standard therapeutic regimen of chronic bronchitis complemented with endobronchial NO administration allows for extending the clinical remission by 2 months. The indications for endobronchial NO administration include significant endobronchial inflammation (grade II-III) in adult patients with chronic bronchitis exacerbation (in absence of other contraindications) and gastroesophageal reflux disease comorbidity.

**Key words:** chronic bronchitis, endobronchial nitrogen monoxide (NO) administration, comorbidity, gastroesophageal reflux disease.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ И ТЕРМІНІВ

БАЗ	бронхоальвеолярний змив
ГЕРХ	гастроєзофагальна рефлюксна хвороба
Грам–	грамнегативний
Грам+	грампозитивний
ДІ	довірчий інтервал
ОФВ <sub>1</sub>	об'єм форсованого видиху за 1 секунду
СЛК	сумарний логарифм концентрації мікроорганізмів
ФЖЄЛ	форсована життєва ємність легень
ФЗД	функція зовнішнього дихання
ум. од.	умовні одиниці
ХБ	хронічний бронхіт
ХОЗЛ	хронічне обструктивне захворювання легень
ШОЕ	швидкість осідання еритроцитів за годину
1 ГЕРХ+ група	1 група хворих на ХБ з супутньою ГЕРХ
1 ГЕРХ+NO-	1 підгрупа хворих на ХБ з супутньою ГЕРХ, які не одержали курс ендобронхіального введення монооксиду азоту
1 ГЕРХ+NO+	1 підгрупа хворих на ХБ з супутньою ГЕРХ, які одержали курс ендобронхіального введення монооксиду азоту
2 ГЕРХ- група	2 група хворих на ХБ без супутньої ГЕРХ
2 ГЕРХ-NO-	2 підгрупа хворих на ХБ без супутньої ГЕРХ, які не одержали курс ендобронхіального введення монооксиду азоту
2 ГЕРХ-NO+	2 підгрупа хворих на ХБ без супутньої ГЕРХ, які одержали курс ендобронхіального введення монооксиду азоту
Ig	імуноглобулін
NO	оксид азоту, або монооксид азоту
PO <sub>2</sub>	парціальний тиск кисню у капілярній крові
SaO <sub>2</sub>	насичення крові киснем (сатурація)