

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

МАКАРОВА ГАЛИНА ВІКТОРІВНА

УДК 616.233-002-036.12.65-085.001.5

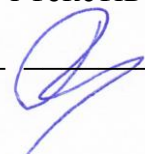
ДИСЕРТАЦІЯ
ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕНДОБРОНХІАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ
МОНООКСИДУ АЗОТУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ
НА ЗАГОСТРЕННЯ ХРОНІЧНОГО БРОНХІТУ

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

_____  Г.В. Макарова

Науковий керівник Рекалова Олена Михайлівна, доктор медичних наук,
старший науковий співробітник

Київ-2020

АНОТАЦІЯ

Макарова Г. В. Ефективність ендобронхіального введення монооксиду азоту в комплексному лікуванні хворих на загострення хронічного бронхіту. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 «Пульмонологія» (222 – Медицина). – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2020.

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

Данні дисертаційного дослідження базуються на результатах клініко-функціонального, бронхологічного, гастроскопічного, мікробіологічного обстеження 85 хворих на ХБ у фазі загострення з вираженим ендобронхіальним запаленням (II-III ступеня). Середній вік пацієнтів був $(61,7 \pm 1,3)$ років. Серед обстежених хворих 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 групу (контрольну), хворі якої не одержували ендобронхіальні введення монооксиду азоту, а тільки промивання фізіологічним розчином за аналогічною схемою проведення бронхоскопій. Хворі не розрізнялись суттєво за основними ознаками, що характеризували групу в цілому.

При виконанні роботи була звернута увага на факт наявності великої кількості хворих з супутньою ГЕРХ серед обстежених хворих на ХБ. З метою встановлення впливу цієї хвороби на перебіг ХБ та застосований метод лікування з ендобронхіальними введеннями монооксиду азоту, обстежені

хворі були додатково розподілені на групи в залежності від наявності супутньої GERX, або коморбідності ХБ / GERX.

До 1 GERX+ групи увійшли 29 хворих на ХБ з супутньою GERX, серед яких у 21 хворого був визначений езофагіт ступіню А (за Лос-Анжелеською системою класифікації), ступіню В – у 8 хворих. Контрольну 2 GERX– групу склали 56 хворих на ХБ без ознак GERX. В обох групах були сформовані дві підгрупи: NO+ (які одержували ендобронхіальні введення монооксиду азоту) та NO– (які не одержували ендобронхіальні введення монооксиду азоту). В підгрупах NO+ [1 GERX+NO+ (13 осіб) та 2 GERX–NO+ (29 хворих)] хворі додатково до комплексного лікування одержували ендобронхіальні введення монооксиду азоту; в підгрупах NO– [1 GERX+NO– (16 осіб) та 2 GERX–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.

Методика лікування ендобронхіальними введеннями монооксиду азоту базувалась на застосуванні приладу «Плазон», в якому використовуються сучасні технології, засновані на генеруванні оксиду азоту з повітря, а також на лікарських маніпуляціях, які пов'язані з доставкою оксиду азоту в потрібну зону хворого організму. 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 по півхвилини. Оксид азоту подавали по біопсійному каналу ендоскопу в мінімальному режимі протягом 1 хвилини. Лікування проводили через день, всього 4-5 сеансів на курс. Ускладнень при проведенні ендобронхіального введення оксиду азоту не було визначено, в тому числі не спостерігалось найбільш частих при роботі з холодними NO-вмісними газовими потоками відчуттів дискомфорту в порожнині рота або носа і виникнення кашлю.

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, $p < 0,05$).

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.

Швидка та виразна позитивна динаміка ендобронхіального запалення під впливом ендобронхіального введення монооксиду азоту хворих на загострення ХБ з виразним ендобронхіальним запаленням здійснюється за рахунок вираженої санації нижніх дихальних шляхів від мікроорганізмів, що супроводжується позитивними змінами з вищим рівнем насичення крові киснем, – за рахунок додаткової протизапальної дії монооксиду азоту в бронхолегеневій системі.

У 34 % хворих з загостренням ХБ на фоні ендобронхіту II-III 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, $p = 0,05$.

Отже, супутня ГЕРХ обумовлює особливості перебігу ХБ, а саме – більшу частоту дистонії трахеобронхіального дерева та нижчий рівень парціального тиску кисню у капілярній крові.

Застосування ендобронхіального введення оксиду азоту є ефективним в 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, $p < 0,05$, – тобто, до вираженого антибактеріального ефекту.

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

Новизна дослідження полягає в тому, що 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 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, $p < 0,05$), – 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 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.

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 (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, $p = 0,05$.

Отримані нові 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 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, $p < 0,05$.

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

Показано, 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.

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

ABSTRACT

Makarova G.V. The effectiveness of endobronchial nitrogen monoxide administration in the complex treatment of patients with exacerbation of chronic bronchitis. Qualifying scientific work presented as the manuscript.

Thesis for scientific degree of a Candidate of Medical Sciences (PhD) in speciality 14.01.27 – Pulmonology (222 – Medicine). – The State Organization "National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2020.

The thesis contains the theoretical background and puts forward the novel solution of the topical scientific problem in pulmonology – how to increase the effectiveness of treatment of patients with chronic bronchitis (CB) by complementing the standard treatment regimen with endobronchial administration of nitric monoxide.

The data presented in the thesis are based on the results of clinical-and-functional, bronchoscopic, gastroscopic, and microbiological examination of the group comprising 85 patients with CB in the exacerbation phase with significant endobronchial inflammation (grade II-III). The mean age of the patients was (61.7 ± 1.3) years. In 42 patients of the examined group, the conventional therapy scheme was complemented with endobronchial administration of nitrogen monoxide (NO) provided by "Plazon" apparatus during the fibrobronchoscopy (4-5 sessions in total, every other day). 43 patients were included into the control group (group 2). In patients of the control group, only saline solution lavage according to the scheme of bronchoscopy was provided without endobronchial administration of NO. The basic clinical characteristics of the patients in the group as a whole did not differ significantly.

When our study was underway, we noticed the significant percentage of the concomitant GERD among the examined CB patients. In order to ascertain how concomitant GERD affects the course of CB and the effectiveness of the endobronchial administration of NO as treatment modality, we delineated the groups of patients depending on the presence of concomitant GERD or CB/GERD comorbidity.

Group 1 (GERD+) included 29 patients with HB and concomitant GERD. Among them, 21 patients were diagnosed with esophagitis grade A (according to the Los Angeles classification system), 8 – with esophagitis grade B. Control group 2 (GERD–) consisted of 56 HB patients without signs of GERD. In both groups, two subgroups were delineated: NO+ (patients receiving endobronchial administration of nitric oxide) and NO– (patients who did not receive endobronchial administration of nitric oxide). In the subgroups NO+ [1 GERD+ NO+ (13 patients) and 2 GERD–NO+ (29 patients)], the standard regimen of therapy was complemented with endobronchial administration of nitric oxide. In the subgroups NO– [1 GERD+NO– (16 patients) and 2 GERD–NO– (27 patients)], only saline solution lavage according to the scheme of bronchoscopy was provided without endobronchial administration of NO. The basic clinical characteristics of the patients in the group as a whole did not differ significantly.

The method of treatment with endobronchial administration of nitric oxide was based on the use of "Plazon" apparatus utilizing the modern technologies allowing for generating nitric oxide from the air and delivering the generated nitric oxide to the specified area of the body that is in need of such supply. The endobronchial administration of nitrogen oxide was provided during the fibrobronchoscopy following the required sanitation procedures. The distal end of the endoscope was inserted into that segmental or subsegmental bronchus where mucopurulent secretion was most copious. Otherwise, the distal end of the endoscope was inserted over the spurs of the lower lobe bronchi for half a minute on the left and on the right. Nitric oxide was fed through the biopsy channel of the endoscope in the minimum mode for 1 minute. The procedure was performed

every other day, 4-5 sessions per course in total. No complications during endobronchial nitric oxide administration were identified, including discomfort in oral or nasal cavities and cough that are frequently observed when cold NO-containing gas streams are applied.

Endobronchial NO administration as a supplement to the conventional complex treatment of the patients with exacerbation of CB facilitated the rapid and pronounced positive dynamics of the endobronchial inflammation revealed at the 2nd-4th sessions providing for higher oxygen saturation in the blood. PcO_2 in capillary blood increased by (2.0 ± 0.3) mm Hg as compared to (0.3 ± 0.2) in control group. SpO_2 increased by (1.4 ± 0.2) % and (0.6 ± 0.1) %, respectively, $p < 0.05$.

Endobronchial NO administration results in more pronounced sanitation of the lower respiratory tract with the significant drop of the integral indicator of total logarithm of microbial concentration in the bronchoalveolar lavage from (7.60 ± 0.46) to (0.57 ± 0.27) conventional units as compared to (8.42 ± 0.65) to (2.02 ± 0.34) decrease in the control group, $p < 0.05$. This decrease was mainly due to the reduction of the count of gram-positive bacteria.

The rapid and pronounced positive dynamics of endobronchial inflammation under the influence of endobronchial administration of nitric oxide in patients with exacerbation of HB with severe endobronchial inflammation is due to the pronounced clearance of the lower respiratory tract from microorganisms accompanied by the positive changes with a higher level of blood oxygen saturation due to the auxiliary anti-inflammatory activity of nitric monoxide realized in bronchopulmonary system.

34 % of patients with exacerbation of CB in the setting of endobronchitis grade II-III are presented with gastroesophageal reflux disease (GERD) comorbidity related to higher incidence of tracheobronchial tree dystonia (34.5 % versus 12.5 %, $p < 0.05$) and lowered partial pressure of oxygen in the capillary blood (59.3 ± 0.3) mm Hg versus (60.2 ± 0.3) mm Hg in control, $p = 0.05$.

Therefore, the concomitant GERD causes the peculiarities of the CB course, namely, a higher frequency of tracheobronchial tree dystonia and a lower level of partial pressure of oxygen in the capillary blood.

The use of endobronchial administration of nitric oxide is effective in the treatment of patients with CB/GERD comorbidity and leads to a marked decrease in the microbial load in the lower respiratory tract with a decrease in the total logarithm of the concentration of microorganisms in bronchoalveolar lavage from (7.54 ± 0.87) conventional units to (0.23 ± 0.23) as compared to (8.75 ± 1.05) to (2.75 ± 0.68) decrease in the control group, $p < 0.05$.

The inclusion of endobronchial administration of nitric oxide in the complex treatment of patients with exacerbation of CB allows for extending the clinical remission by 2.0 months (increase of the average duration of remission from (4.2 ± 0.6) months to (6.2 ± 0.5) months, $p < 0.05$) versus 1.1 months (from (4.1 ± 0.4) months to (5.2 ± 0.5) months, $p > 0.05$) in the control group.

The novelty of this research is proved by the scientific findings providing evidence that the standard therapeutic regimen of exacerbated CB treatment complemented with endobronchial NO administration facilitates the rapid and pronounced positive dynamics of the endobronchial inflammation revealed at the 2nd-4th sessions providing for higher oxygen saturation in the blood. PcO_2 in capillary blood increased by (2.0 ± 0.3) mm Hg as compared to (0.3 ± 0.2) in control group. SpO_2 increased by (1.4 ± 0.2) % and (0.6 ± 0.1) %, respectively, $p < 0.05$ due to reduced inflammation.

The scientific data proving that endobronchial administration of nitrogen monoxide intensifies elimination of pathogens from the lower respiratory tract have been supplemented. A decrease in the integral index of the total microorganisms concentration logarithm in bronchoalveolar lavage from (7.60 ± 0.46) to (0.57 ± 0.27) conventional units versus (8.42 ± 0.65) to (2.02 ± 0.34) conventional units in control was demonstrated, $p < 0.05$. This decrease was mainly due to the reduction of the count of gram-positive bacteria.

34 % of patients with exacerbation of CB in the setting of endobronchitis grade II-III are presented with gastroesophageal reflux disease (GERD) comorbidity related to higher incidence of tracheobronchial tree dystony (34.5 % versus 12.5 %, $p < 0.05$) and lowered partial pressure of oxygen in the capillary blood (59.3 ± 0.3) mm Hg versus (60.2 ± 0.3) mm Hg in control, $p = 0.05$.

The novel data on the high efficiency of the endobronchial administration of nitric oxide in the complex treatment of patients with CB/GERD comorbidity demonstrate the marked decrease in the microbial load of the lower respiratory tract with a decrease in the total logarithm of the concentration of microorganisms in bronchoalveolar lavage from (7.54 ± 0.87) conventional units to (0.23 ± 0.23) as compared to (8.75 ± 1.05) to (2.75 ± 0.68) decrease in the control group, $p < 0.05$.

It was shown that the inclusion of endobronchial administration of nitric oxide in the complex treatment of patients with exacerbation of CB allows for extending the clinical remission by 2.0 months (increase of the average duration of remission from (4.2 ± 0.6) months to (6.2 ± 0.5) months, $p < 0.05$) versus 1.1 months [(from (4.1 ± 0.4) months to (5.2 ± 0.5) months, $p > 0.05$)] in the control group.

It was demonstrated that the therapeutic regimen complementing with endobronchial NO administration with the aid of "Plazon" apparatus in the course of fibrobronchoscopy following the required sanitation procedures (one-minute duration of each session, 2-4 sessions per treatment course depending on the dynamics of the endobronchial inflammation) proved its efficacy.

The indications for endobronchial administration of nitrogen monoxide in the complex treatment of CB patients are as follows:

- 1) significant endobronchial inflammation (grade II-III) (according to J. Lemoine, 1965) in adult patients with CB exacerbation, unless otherwise contraindicated;
- 2) concomitant GERD in CB patients, where more profound antibacterial effect can be achieved.

Keywords: chronic bronchitis, nitrogen monoxide endobronchial administration, comorbidity, gastroesophageal reflux disease.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

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 broncho-pulmonary 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 гастроезофагіальною 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 гастроезофагіальною 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 прокинетиков 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 інсуфляцій 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 – сьогодення 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., 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 8,17A 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.

ЗМІСТ

	С.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	20
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ ХРОНІЧНОГО БРОНХІТУ, РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ ТА СУЧАСНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ)	30
1.1 Особливості перебігу хронічного бронхіту	30
1.2 Роль гастроєзофагальної рефлюксної хвороби в патогенезі хронічного бронхіту	32
1.3 Роль ендобронхіальної мікрофлори у патогенезі хронічного бронхіту	35
1.4 Методи визначення насичення крові киснем у хворих на хронічний бронхіт	40
1.5 Сучасні погляди на лікування хворих на хронічний бронхіт	42
1.6 Ендогенний оксид азоту та його значення при бронхолегеневих захворюваннях	43
1.7 Медичне застосування екзогенного оксиду азоту при лікуванні захворювань бронхолегеневої системи	48
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	56
2.1 Характеристика обстежених хворих	56
2.2 Методи обстеження хворих	62
2.3 Методика лікування ендобронхіальними введеннями монооксиду азоту	67
2.3.1 Обґрунтування використання методики лікування ендобронхіальними введеннями монооксиду азоту на основі застосування приладу «Плазон»	68
2.3.2 Лікарські маніпуляції при використанні апарату «Плазон» для	70

лікування ендобронхіальними введеннями монооксиду азоту	
2.3.3 Особливості конструкції і складу апарату «Плазон», що забезпечує генерування оксиду азоту	73
2.3.4 Особливості використання можливостей апарату «Плазон», які пов'язані з генеруванням оксиду азоту	76
РОЗДІЛ 3 ВПЛИВ ЕНДОБРОНХІАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ МОНООКСИДУ АЗОТУ НА ПОКАЗНИКИ СТАНУ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ БРОНХІТ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ	81
3.1 Вплив ендобронхіального введення монооксиду азоту на показники функції зовнішнього дихання у хворих на хронічний бронхіт	81
3.2 Зміни ендобронхіального запалення під впливом санаційної бронхоскопії з застосуванням екзогенного оксиду азоту в комплексному лікуванні хворих на хронічний бронхіт	82
3.3 Зміни рівней сироваткових імуноглобулінів при комплексному лікуванні хворих на хронічний бронхіт із застосуванням ендобронхіального введення монооксиду азоту	84
3.4 Вплив ендобронхіального введення монооксиду азоту на тиск в малому колі кровообігу хворих на хронічний бронхіт та насичення киснем гемоглобіну крові	85
3.5 Вплив ендобронхіального введення монооксиду азоту на насичення крові киснем у хворих на хронічний бронхіт	86
РОЗДІЛ 4 ВПЛИВ ЕНДОБРОНХІАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ МОНООКСИДУ АЗОТУ НА ПОКАЗНИКИ БАКТЕРІАЛЬНОГО НАВАНТАЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ БРОНХІВ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ БРОНХІТ	92
4.1 Вплив ендобронхіального введення монооксиду азоту на концентрацію грампозитивних мікроорганізмів у бронхоальвеолярному змиві у хворих на хронічний бронхіт	92
4.2 Вплив ендобронхіального введення монооксиду азоту на	94

концентрацію грамнегативних мікроорганізмів у бронхоальвеолярному змиві у хворих на хронічний бронхіт	
4.3 Вплив ендобронхіального введення монооксиду азоту на вміст мікроміцетів у бронхоальвеолярному змиві у хворих на хронічний бронхіт	95
4.4 Загальний вплив ендобронхіального введення монооксиду азоту на показники бактеріального навантаження слизової оболонки бронхів хворих на хронічний бронхіт	96
РОЗДІЛ 5 ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО БРОНХІТУ У ХВОРИХ З КОМОРБІДНІСТЮ ХРОНІЧНИЙ БРОНХІТ / ГАСТРОЕЗОФАГАЛЬНА РЕФЛЮКСНА ХВОРОБА	99
5.1 Частота деяких рентгенологічних, бронхологічних та функціональних патологічних змін у хворих на хронічний бронхіт в залежності від наявності супутньої гастроєзофагальної рефлюксної хвороби	100
5.2 Показники функції зовнішнього дихання у хворих на хронічний бронхіт в залежності від наявності супутньої гастроєзофагальної рефлюксної хвороби	101
5.3 Показники виразності системного запалення в організмі хворих на хронічний бронхіт та кількості мікроорганізмів в мокротинні в залежності від наявності супутньої гастроєзофагальної рефлюксної хвороби	101
5.4 Насичення киснем крові у хворих на хронічний бронхіт в залежності від наявності супутньої гастроєзофагальної рефлюксної хвороби	102
РОЗДІЛ 6 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕНДОБРОНХІАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ МОНООКСИДУ АЗОТУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З КОМОРБІДНІСТЮ ХРОНІЧНИЙ БРОНХІТ / ГАСТРОЕЗОФАГАЛЬНА РЕФЛЮКСНА ХВОРОБА	105
6.1 Динаміка мікробного навантаження нижніх дихальних шляхів	105

хворих з коморбідністю хронічний бронхіт / гастроезофагальна рефлюксна хвороба в залежності від застосування ендобронхіального введення оксиду азоту	
6.2. Динаміка мікробного навантаження нижніх дихальних шляхів хворих на хронічний бронхіт без супутньої гастроезофагальної рефлюксної хвороби в залежності від застосування ендобронхіального введення оксиду азоту	106
РОЗДІЛ 7 КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕНДОБРОНХІАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ МОНООКСИДУ АЗОТУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ БРОНХІТ ТА ПОКАЗАННЯ ДО ЙОГО ПРОВЕДЕННЯ	110
7.1 Клінічна ефективність ендобронхіального введення монооксиду азоту	110
7.2 Клінічні приклади застосування ендобронхіального введення монооксиду азоту в комплексному лікуванні хворих на хронічний бронхіт	111
7.3 Обґрунтування показань до проведення ендобронхіального введення монооксиду азоту в комплексному лікуванні хворих на хронічний бронхіт	145
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	152
ВИСНОВКИ	167
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	169
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	170
ДОДАТКИ	189

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БАЗ	бронхоальвеолярний змив
ГЕРХ	гастроезофагальна рефлюксна хвороба
Грам–	грамнегативний
Грам+	грампозитивний
ДІ	довірчий інтервал
ЖЄЛвд	життєва ємність легень на вдосі
ІПП	інгібітори протонної помпи
ІХС	ішемічна хвороба серця
КТ	комп'ютерна томографія
КУО	число колонієутворюючих одиниць в 1 мл мокротинні
ЛН	легенева недостатність
МОШ25	максимальна об'ємна швидкість повітря в момент видиху 25 % ФЖЄЛ
МОШ50	максимальна об'ємна швидкість повітря в момент видиху 25 % ФЖЄЛ
МОШ75	максимальна об'ємна швидкість повітря в момент видиху 75 % ФЖЄЛ
ОФВ1	об'єм форсованого видиху за 1 секунду
ПШВ	пікова швидкість видиху
СН	серцева недостатність
СОШ25-75	середня об'ємна швидкість потоку повітря, що видихається, між 25% і 75% ФЖЄЛ
ФЖЄЛ	форсована життєва ємність легень
ФЗД	функція зовнішнього дихання
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 GERX+NO-	1 підгрупа хворих на ХБ з супутньою GERX, які не одержали курс ендобронхіального введення монооксиду азоту
1 GERX+NO+	1 підгрупа хворих на ХБ з супутньою GERX, які одержали курс ендобронхіального введення монооксиду азоту
2 GERX- група	2 група хворих на ХБ без супутньої GERX
2 GERX-NO-	2 підгрупа хворих на ХБ без супутньої GERX, які не одержали курс ендобронхіального введення монооксиду азоту
2 GERX-NO+	2 підгрупа хворих на ХБ без супутньої GERX, які одержали курс ендобронхіального введення монооксиду азоту
Ig	імуноглобулін
NO	оксид азоту, або монооксид азоту
PcO ₂	парціальний тиск кисню у капілярній крові
SpO ₂	насичення киснем гемоглобіну (вміст оксигемоглобіну) крові (сатурація), який виміряний методом пульсоксиметрії

ВСТУП

Актуальність теми. На даний час в нашій країні сформульований діагноз «хронічний бронхіт» (ХБ) визначає наявність кашлю та продукції збільшеної кількості мокротиння протягом не менше 3-х місяців за два послідовних роки (хронічний кашель з виділенням мокротиння) [41, 71].

ХБ є самостійним захворюванням і частіше спостерігається серед більш старших хворих – в 6-12 % дорослих старше 20 років [129]. Звичайно ХБ не викликає швидкого зниження функції легень на відміну від хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), для якого є характерним обмеження швидкості повітряного потоку, що зазвичай прогресує і пов'язане з підвищеною хронічною запальною відповіддю легень на дію патогенних часток або газів [71].

З одного боку, ХБ може обумовлювати наявність хронічного кашлю з виділенням мокротиння без прискорення зниження функції легень, з іншого – передувати розвитку ХОЗЛ [70, 84].

При ХБ переважає місцевий хронічний запальний процес, який, в основному, зосереджений в бронхах, і, на відміну від ХОЗЛ, має менш інтенсивний характер, ніж у хворих на ХОЗЛ, а також не має ознак системного запалення [32].

ХБ також часто перебігає на тлі гастроєзофагальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). Питання причинно-наслідкового зв'язку при коморбідності ХБ та ГЕРХ залишається відкритим, незважаючи на вагомі 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 [1, 8, 20].

ГЕРХ є незалежним фактором ризику загострень ХОЗЛ і пов'язана із погіршенням стану здоров'я хворих, збільшенням симптомів бронхіту (кількості мокротиння), підвищеним ризиком загострень [71, 76, 102].

Поширеність ГЕРХ у хворих на ХОЗЛ коливається від 17 % до 78 % та супроводжується зниженням денної та нічної перистальтики стравоходу, тиску в області езофагальних сфінктерів, змінами мікробіому бронхів.

Є тільки нечисленні данні, що інгібітори протонної помпи (ІПП) знижують ризик загострення ХОЗЛ, але їх значення для запобігання цих подій залишається спірним [71].

Отже, проблема лікування хворих з коморбідністю ХБ та ГЕРХ залишається актуальною.

На сьогодні при лікуванні загострення ХБ використовується традиційне лікування із застосуванням антибіотиків, бронхолітичних засобів при наявності бронхообструктивного синдрому, відхаркуючих [71].

Із нетрадиційних методів добре зарекомендував себе метод ендобронхіального введення оксиду азоту (N₂O) [30, 34]. При цьому N₂O, 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 [10, 15, 134]. Найкраще вивчена ефективність такого методу при хронічній венозній недостатності нижніх кінцівок, трофічних розладах, венозних трофічних виразках, варикозно-змінених підшкірних венах із супутнім тромбозом глибоких вен, набряклій формі посттромбофлебитичного синдрому [28].

Застосування NO-терапії в лікуванні хворих із запальними захворюваннями і пошкодженнями верхніх дихальних шляхів, а також гострого катарального середнього отиту, гострого гнійного середнього отиту, хронічного середнього отиту і загостренні запального процесу в трепанаційній порожнині в комплексі з традиційними методами лікування дає можливість в значній мірі підвищити ефективність лікування запальних захворювань, верхніх дихальних шляхів, середнього вуха [4, 23].

Застосування оксиду азоту у хворих на ХОЗЛ в комплексному лікуванні обгрунтовано його протизапальною дією на слизову бронхів, а

також досягнення вазо- та бронходилатуючого ефектів [11].

Отже, однак ефективність ендобронхіального введення монооксиду азоту в комплексному лікуванні у хворих із загостренням хронічного бронхіту остаточно не встановлена, – 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 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, $p < 0,05$), – 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 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.

Уточнені наукові дані, що у 34 % хворих з загостренням ХБ на фоні ендобронхіту II-III ступеня запалення визначається супутня гастроезофагальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), яка пов'язана з більшою частотою 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, $p = 0,05$.

Отримані нові 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 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, $p < 0,05$.

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

Практичне значення результатів роботи. Розроблена схема комплексного лікування загострення ХБ з проведенням 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 бронхології та інтервенційної пульмонології клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами (м. Київ); центру пульмонології, алергології та клінічної імунології клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами (м. Київ); Центру 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. Дисертантом особисто проведено інформаційно-патентний пошук та проаналізовано наукову літературу за темою дисертації. Разом із науковим керівником визначені актуальні напрямки досліджень, сформульовано мету та завдання наукової роботи. Автор розробив всі положення дисертаційної роботи, провів підбір тематичних пацієнтів, їх бронхологічне і гастроскопічне обстеження, діагностично-лікувальні фібробронхоскопії з ендобронхіальним введенням монооксиду азоту і без нього, клінічне обстеження та лікування хворих, клінічне і функціональне спостереження їх в динаміці, ведення документації, аналіз одержаних даних. Автором створені комп'ютерні бази клінічного матеріалу хворих, проведене їх статистичне опрацювання, інтерпретація одержаних результатів, зіставлення з літературними даними. Усі наукові результати проведених досліджень, що виносяться на захист, висновки і

практичні рекомендації отримані та сформульовані автором самостійно. Наукові публікації виконані у співавторстві із науковим керівником та співробітниками Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України».

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 – сьогодення 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 тому 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.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ ХРОНІЧНОГО БРОНХІТУ, РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ ТА СУЧАСНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ)

1.1 Особливості перебігу хронічного бронхіту

На даний час в нашій країні прийнятий термін «хронічний бронхіт» (ХБ) має на увазі наявність кашлю та продукції збільшеної кількості мокротиння протягом не менше 3-х місяців за два послідовних роки (хронічний кашель з виділенням мокротиння) [41, 71].

ХБ є самостійним захворюванням і частіше спостерігається серед більш старших хворих – в 6-12 % дорослих старше 20 років [129]. Звичайно ХБ не викликає швидкого зниження функції легень на відміну від хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), для якого є характерним обмеження швидкості повітряного потоку, що зазвичай прогресує і пов'язане з підвищеною хронічною запальною відповіддю легень на дію патогенних часток або газів [71].

З одного боку, ХБ може обумовлювати наявність хронічного кашлю з виділенням мокротиння без прискорення зниження функції легень, з іншого – передувати розвитку ХОЗЛ [70, 84].

При цьому наявність ХБ пов'язана із збільшенням ризику загальної кількості та тяжкості загострень ХОЗЛ [97].

ХБ характеризується хронічним рецидивуючим запаленням переважно середніх та дрібних бронхів із залученням шарів ендо-, мезо- та перибронхіальної стінки, що може призводити до рубцевого стенозу бронха з формуванням деформацій бронхів (деформуючого бронхіту), а також кровохаркання [18, 47, 96, 139]. У пацієнтів з діагностованим деформуючим бронхітом провідними симптомами є кашель та кровотеча, рідше – задишка, субфебрильна температура під час загострення захворювання. При

деформуючому бронхіті порушується мукоциліарний кліренс, фагоцитарна активність альвеолярних макрофагів знижується, судини зазнають змін і створюються сприятливі умови для розвитку кровотечі, пневмонії, легеневої хвороби серця та легенів, гіпертонічної хвороби та інших видів патології, включаючи органи шлунково-кишкового тракту.

Встановлено, що у молодих людей, що палять, наявність ХБ збільшує ймовірність розвитку ХОЗЛ та бронхоектазів тощо [63, 75]. Виявлений зв'язок між гіперсекрецією слизу і зниженням ОФВ₁ [141].

Доведено, що в патогенезі ХОЗЛ найбільшу роль грають хронічний запальний процес, дисбаланс протеїназ і антипротеїназ в легенях, окислювальний стрес, які часто виникають внаслідок прямого токсичного впливу куріння як головного етіопатогенетичного фактору ХОЗЛ або дії комплексу негативних факторів, що забруднюють навколишнє середовище [71].

В англomовній науковій літературі рідко зустрічається термін «хронічний бронхіт», оскільки вважають, що під таким діагнозом можуть часто матися на увазі інші стани, які обумовлюють існування хронічного кашля.

Західні лікарі (за рекомендаціями Американського Співтовариства Пульмонологів – American College of Chest Physicians (CHEST)) для визначення подібної патології використовують терміни: «гострий кашель» (< 3 тижнів, пов'язаний з респіраторними інфекціями, найбільш ймовірно – вірусними, з подальшим загостренням основних захворювань – астми та ХОЗЛ), «підгострий кашель» (тривалість 3-8 тижнів, пов'язаний з постінфекційним кашлем, загостренням астми та ХОЗЛ, а також синдромом кашлю з верхніх дихальних шляхів (upper airway cough syndrome (UACS))), «хронічний кашель», який триває більше > 8 тижнів [91]. Найбільш поширеними його причинами в Північній та Південній Америці, Європі та Азії є кашльовий синдром з верхніх дихальних шляхів (UACS), обумовлений риносинуситом, а також астма, гастроезофагальна рефлюксна хвороба

(ГЕРХ), неастматичний еозинофільний бронхіт, комбінація цих чотирьох станів і, рідше, – інші стани, в тому числі – атопічний кашель (у хворих в азіатських країнах).

Разом з тим, визнається нечіткість терміну «хронічний кашель» у визначенні захворювань, які можуть бути причиною кашлю, і значна частина хронічного кашлю продовжує трактуватися як незрозуміла або ідіопатична [67].

Часто хронічний кашель є наслідком коморбідності ГЕРХ з кашльовим варіантом астми [94]. Не заперечується, що ГЕРХ не є головним патогенетичним чинником хронічного кашлю, хоча й відіграє певну роль у його походженні.

Отже, незважаючи на те, що при ХБ, навідміну від ХОЗЛ, не спостерігається виражених порушень дихальної функції, у хворих на ХБ з частими гнійними загостреннями ХБ знижується якість життя, а також може формуватись ХОЗЛ, що обумовлює пошук и розробку ефективних методів лікування цієї патології.

1.2 Роль гастроезофагальної рефлюксної хвороби в патогенезі хронічного бронхіту

Питання причинно-наслідкового зв'язку при коморбідності ХБ та ГЕРХ залишається відкритим, незважаючи на вагомі докази взаємовпливу цих нозологій.

Ще в 2006 р. в Монреальському консенсусі по гастроезофагальній рефлюксній хворобі (ГЕРХ) [140] це захворювання було визначено як стан, який розвивається, коли рефлюкс вмісту шлунка (закид в стравохід) викликає неприємні симптоми та / або ускладнення. При цьому на підставі доказово обґрунтованих досліджень було доведено, що окрім характерного езофагального синдрому, існує позаезофагеальний синдром з наступними пов'язаними станами: рефлюкс-асоційований кашель, рефлюкс-ларингіт,

рефлюкс-астма, зубні рефлюкс-пошкодження. До рефлюкс-асоціацій, що припускаються, були також віднесені: фарингіт, синусит, ідіопатичний легеневий фіброз та рецидивуюче запалення середнього вуха.

В Україні, відповідно наказу МОЗ № 943 від 31.10.2013 р. [20], до атипичних симптомів ГЕРХ віднесено хронічний кашель, астму, постійний біль у горлі, частий ларингіт, втрату зубної емалі, субглотковий стеноз, відчуття грудки в горлі, біль за грудиною, появу симптомів після 50 років. Такі симптоми відомі й пульмонологам як типові симптоми, що дуже часто супроводжують патологію респіраторного тракту навіть без підтвердженого рефлюкс-езофагіту.

Механізм виникнення атипичних симптомів ГЕРХ пов'язаний, переважно, з мікроаспірацією малих порцій шлункового вмісту в гортань та бронхіальне дерево, що, з одного боку, спричиняє локальне подразнення і кашель, з іншого – виникнення вагус-опосередкованого бронхоспазму через стимуляцію кислотою аферентних нервових закінчень блукаючого нерва в дистальній частині стравоходу. В патогенезі такої коморбідності певно має значення спільне походження стравоходу і бронхіального дерева з первинної травної трубки і єдиної іннервації гілками блукаючого нерва [137].

Відзначено, що позастравохідні прояви, пов'язані з ГЕРХ, спостерігаються у 78 % пацієнтів з хронічною охриплістю і в 82 % пацієнтів з астмою [20]. Разом з тим, тільки у 30 % хворих, у яких виявлено обидва діагнози, ГЕРХ є причиною виникнення астми. В цілому, респіраторні прояви (кашель, задишка, утруднене дихання, напади задухи) стоять на першому місці серед позастравохідних проявів ГЕРХ і складають понад 30 % серед хворих на ГЕРХ [1, 8, 39].

ГЕРХ є незалежним фактором ризику загострень ХОЗЛ і пов'язана із погіршенням стану здоров'я хворих [71, 102]. Поширеність ГЕРХ у хворих на ХОЗЛ коливається від 17 % до 78 % та супроводжується зниженням денної та нічної перистальтики стравоходу, тиску в області езофагальних сфінктерів, змінами мікробіому бронхів. Hasegawa K, et al. (2018) встановили,

що наявність ГЕРХ пов'язана зі збільшенням симптомів бронхіту (кількості мокротиння) [76]. Механізми, що відповідають за підвищений ризик загострень, не визначені.

На сьогодні в нашій країні опрос пацієнта (в тому числі за опитувальниками), короткий діагностичний курс інгібіторів протонної помпи (ІПП), а також ендоскопія є основними методами діагностування ГЕРХ та її ускладнень. Можуть використовуватись також дистальний рН-моніторинг стравоходу поза прийому антацидів або паралельний моніторинг імпедансу і рН, – що дозволяє визначати частоту виникнення рефлюксних епізодів, їх зв'язок з симптомами, з кислотним / некислотним рефлюксом [120]. Але перераховані методи та інші (наприклад, з визначенням вмісту пепсину, жовчних кислот в слині, мокротинні, бронхоальвеолярній рідині) не є абсолютними і мають певні недоліки. Тому багато питань щодо коморбідності ГЕРХ з респіраторними захворюваннями, їх причинно-наслідковий зв'язок, – залишаються досі не визначеними.

Щодо лікування коморбідних респіраторних захворювань з ГЕРХ: контрольовані рандомізовані дослідження не змогли достовірно продемонструвати ефективність високої дози ІПП порівняно з плацебо у пацієнтів із респіраторними симптомами (ларингітом, хронічним кашлем та астмою), – що дає підстави вважати, що роль гастроєзофагеального рефлюксу в патогенезі цих захворювань значно завищена [148]. При цьому зміна дієти, способу життя та зниження ваги мають кращі результати при курації хворих [94].

Вважають, що застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП) при астмі найбільш виправдано лише у пацієнтів з наявністю клінічних проявів гастроєзофагеального рефлюксу і нічними респіраторними симптомами [9, 71]. Але якщо ІПП не були ефективними, то для таких рефрактерних пацієнтів необхідно передбачати поглиблене діагностичне тестування [93].

ІПП часто використовуються для лікування ГЕРХ у хворих на ХОЗЛ. Але є тільки нечисленні данні, що ці препарати знижують ризик загострення

ХОЗЛ, та їх значення для запобігання цих подій залишається спірним [71].

Отже, питання коморбідності респіраторних захворювань та ГЕРХ доки залишається відкритим, незважаючи на вагомі докази взаємовпливу цих патологічних станів, і проблема лікування таких хворих залишається актуальною.

1.3 Роль ендобронхіальної мікрофлори у патогенезі хронічного бронхіту

Як визнано численними дослідженнями кінця 20 – початку 21 століть, бактерії нижніх дихальних шляхів є основною причиною загострень ХБ та ХОЗЛ [71]. Показано, що колонізація дихальних шляхів мікроорганізмами є обов'язковою стадією в патогенезі ХОЗЛ [114, 115, 132, 133]. Такі зміни торкаються і хворих на ХБ.

Через ушкодження мукоциліарного кліренсу внаслідок вірусних інфекцій, паління, шкідливих виробничих факторів, забруднюючих факторів навколишнього середовища та ін., слизову дихальних шляхів колонізують умовнопатогенні мікроорганізми, які підсилюють запальну відповідь, стимулюють виділення запальних медіаторів, приплив нейтрофілоцитів з крові та секрецію еластази та токсичних кисневих радикалів. Це сприяє продукуванню слизу та подальшому ушкодженню епітеліальних клітин, адгезії мікроорганізмів з розповсюдженням процесу з формуванням так званого «порочного кола» в патогенезі ХОЗЛ, оскільки поступове збільшення мікроорганізмів на слизовій дихальних шляхів веде до переходу хронічного процесу від ремісії до загострення. Неспроможність захисних імунних клітин запобігати розмноженню бактерій може призводити до розвитку інфекційного процесу в бронхах [113, 133, 145].

Вважають, що причинами загострень у 50–70 % хворих на ХОЗЛ є респіраторна інфекція (включаючи бактерії, атипові мікроорганізми та віруси), 10 % виникають внаслідок дії зовнішніх ушкоджуючих факторів, а

причина 30 % загострень є невідомою [128].

Бактерії є незалежним стимулом гіперсекреції слизу й бронхіального запалення, і вони взаємодіють із дією інших стимулів – вірусною інфекцією, атмосферним забрудненням, тютюновим димом [128, 143, 144].

Бактеріальне запалення визначають у 60 % загострень і є невід’ємною частиною персистуючого перебігу ХОЗЛ [48, 115]. ХОЗЛ може розвиватися внаслідок прогресування ХБ [37, 135], і в цьому процесі інфекційний агент грає не останню роль.

Встановлено, що вірусна інфекція призводить до 30 % загострень ХОЗЛ [19].

Хронічний кашель та продуктування слизу, які є характерними для ХБ, також виникають на тлі запальних реакцій, які виникають при дисфункції мукоциліарного апарату. Вважають, що пусковим фактором ХБ найчастіше є респіраторна вірусна інфекція, яка уражує епітеліальні клітини, що супроводжується їх десквамацією, набряком, порушеннями мікро циркуляції, запальною клітинною інфільтрацією [82].

Таки зміни супроводжуються розмноженням в нижніх дихальних шляхах умовно-патогенних бактерій, що сприяє погіршенню мукоциліарного кліренсу та пригніченню функції макрофагів. Комп’ютерна томографія показала, що при тривало перебігаючому ХБ уражуються як дрібні дихальні шляхи, так й крупні, які не здійснюють суттєвого впливу на показники ФЗД [150].

Одночасно відбувається гіперплазія бронхіальних залоз, метаплазія келихоподібних клітин, перібронхіальний склероз [116], порушення властивостей слизу [50] із впливаючою бактеріальною колонізацією та виділенням прозапальних цитокінів, інфільтрацією стінок дихальних шляхів запальними клітинами з вихідом у просвіт нейтрофілів та продуктів їх розпаду. Типовим є хронічне запалення в проксимальних відділах дихальних шляхів у пацієнтів із хронічним кашлем та гіперсекрецією слизу. Показано, що пацієнти із ХБ більш чутливі до бактеріальної бронхіальної інфекції, ніж

хворі з емфіземою або астмою [144].

Встановлено, що при слизових бронхітах визначається невиразне бронхіальне запалення, але загострення ХБ із гнійним харкотинням супроводжується виділенням із харкотиння бактеріальної культури та виразним бронхіальним запаленням [74, 100].

Miravittles, M. et al. (2012) підтверджено, що колір мокротиння (більш темний – зелений та жовтий) асоційований з наявністю бактерій і може використовуватися як контроль ефективності лікування [112]. Бронхіальні виділення у більшості пацієнтів із загостренням ХБ виявляють бактеріальне навантаження, що дорівнює або перевищує 1 млн. організмів на мілілітр ($> 10^3$ колонієутворюючих одиниць на мілілітр). Сумарне бактеріальне навантаження, яке супроводжує персистуюче запалення дихальних шляхів у хворих на ХОЗЛ, приблизно дорівнює 10^5 – 10^6 колонієутворювальних одиниць на мілілітр [79].

Показано, що інтенсивність бактеріальної колонізації у дихальних шляхах корелює зі ступенем активації нейтрофілів [79] та рівнем прозапальних цитокінів IL-8, TNF- α , LTB4 [46, 87], виразністю обструкції дихальних шляхів [52] та швидким падінням ОФВ₁ у курців.

У хворих на ХБ та ХОЗЛ у фазі загострення збільшується секвестрація нейтрофілів як в дихальних шляхах, так й у легеневій крові [131], де також зростає кількість маркерів запалення – IL-6, CXCL8, ендотелін-1, LTB4, NE [49, 80, 124]. Збільшення в харкотинні, бронхоальвеолярному змиві та у слизовій бронхів нейтрофілів у хворих при загостренні ХБ та ХОЗЛ є важливим фактором персистування хронічного запального процесу, який часто виникає на фоні бактеріальної інфекції.

Прогресування вентиляційних порушень при цьому відбувається через ушкодження респіраторного епітелію, порушення виділення бронхіального секрету, підвищення судинної проникності, та інших [53, 54]. Мікст-інфекція призводить до більш тяжкого перебігу хвороби.

Встановлено, що інтенсивна колонізація дихальних шляхів хворих

бактеріями може перешкоджати зникненню запальних явищ, викликати часті загострення, які сприяють погіршенню легеневої функції [95, 130].

Таким чином, бактеріальна інфекція грає важливу роль у виникненні хронічних запальних явищ і формуванні персистуючого перебігу хронічного запалення дихальних шляхів при ХБ.

Експериментально доказано, що вірусна інфекція може негативно впливати на мукоциліарний апарат та альвеолярні макрофаги, і що саме такі порушення цих факторів може бути причиною виникнення як БА, так і ХБ/ХОЗЛ [83].

Протягом останніх кількох років інтерес до ролі мікробіоти в здоров'ї людини значно зріс. Протягом багатьох років легені вважалися стерильним середовищем, і лише нещодавно, із застосуванням більш досконалих методик, було показано, що колонізація складною популяцією мікроорганізмів у нижніх дихальних шляхах відбувається також у здорових осіб; відмічено переважання деяких видів протеобактерій, бактероїдних форм при деяких захворюваннях, таких як астма [121]. Мікробіота легенів походить головним чином, від мікробіоти верхніх дихальних шляхів.

Використання методів секвенування нового покоління 16SrDNA Q-PCR продемонструвало наявність мікробіоти в легких у здорових людей [56]. Згодом применение методу секвенування 16SrDNA Q-PCR дозволило виявити в нижніх дихальних шляхах здорових бактерії 5 основних класів: *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Fusobacterium* и *Bacteroidetes*. Причому бактеріальна біомаса зменшується від верхніх до нижніх дихальних шляхах [59].

Ці мікроорганізми складають мікробіом – суму мікробів в даній екологічній ніші організму, який включає також грибові роди, які зазвичай зустрічаються в мікробіоті легень [56], включають *Candida*, *Malassezia*, *Neosartorya*, *Saccharomyces*, *Aspergillus* [64, 90].

Зміни мікробіому дихальних шляхів продовжують вивчатись при різних патологічних станах органів дихання, але на сьогоднішній день

відносно найкраще вивчені при бронхіальній астмі, муковісцидозі [81, 86, 118]. Кількісні і якісні (невпорядковані) зміни в складі мікробіома встановлені при прогресуванні ХОЗЛ [85]. Склад мікробіоти дихальних шляхів відрізняється залежно нозологічної форми, виразністю симптомів [86].

При муковісцидозі показано, що кількість нейтрофілів у бронхоальвеолярному змиві негативно співвідноситься з різноманітністю (але не кількістю) мікробіома легенів [98].

Роль мікробіому в здоров'ї людини продовжує вивчатись. Даних про мікробіом хворих на ХБ в доступній літературі не визначено.

На експериментальній щурячій моделі хронічного бронхіту встановлено динамічний зв'язок мікробіому легенів та товстої кишки [149].

Показано, що мікробіота безпосередньо пов'язана з імунною системою, і вона зазнає метаболічних та антигенних взаємодій з клітинами органів людини [109]. Кишечник і легені взаємопов'язані, а порушення мікробіоти кишечника також пов'язані з захворюваннями легенів, оскільки мікробіота бере участь у розвитку та підтримці імунної системи.

Метаболіти, що продукуються бактеріями, можуть активувати альвеолярні макрофаги через NF-κB, а також активувати клітинну відповідь через зв'язок Toll-подібного рецептора, тим самим впливаючи на функцію імунних клітин дихальних шляхів [111].

Нові наукові данні демонструють взаємозв'язок між складом мікробіоти дихальних шляхів та особливостями імунної відповіді в легенях [110]. При цьому виразність запалення в дихальних шляхах та здатність до відновлення поєднуються із специфічними таксономічними особливостями мікробіома в дихальних шляхах і мікроби є певними драйверами запалення та пошкодження тканин.

Утворення мікробіоти дихальних шляхів протягом перших тижнів життя у мишей пов'язане з раннім розвитком толерантності імунної системи і включає індукцію регуляторних клітин із специфічною генетичною

активацією вроджених імунних цитокінів (інтерлейкіни-4, -5 та -13) [73]. Пізніше стимули мікробів можуть впливати на дозрівання бар'єру слизової оболонки легенів, яка контактує з навколишнім середовищем, впливаючи на сприйнятливість до різних типів патології [126]. Сегментовані нитчасті бактерії, які присутні в мікробіоті кишечника, можуть індукувати аутоантитіла в легенях через запальну реакцію, яка опосередкована рецепторами Th17 [51].

Отже, мікробна інфікованість й хронічне запалення дихальних шляхів є одними з найважливіших факторів, які сприяють персистуючому перебігу бронхіального запалення. Але навіть застосування при загостреннях ХБ або ХОЗЛ високоефективних протибактеріальних засобів – антибіотиків – часто не може запобігти їх персистуючому розвитку, що стимулює пошук інших лікувальних засобів, які сприяють підвищенню ефективності протизапальної терапії.

1.4 Методи визначення насичення крові киснем у хворих на хронічний бронхіт

Насичення крові киснем у хворих на бронхолегеневі захворювання є важливим показником, який віддзеркалює наявність у хворого гіпоксії і може використовуватись для контролю ефективності застосування лікувальних засобів.

Насичення артеріальної крові киснем, або артеріальне кисневе напруження, є найбільш точним показником, за яким можливо оцінювати ефективність загальної дихальної функції [88].

Можливо виділити чотири основні етапи в передачі кисню з повітря, що вдихається з атмосфери, до тканин:

- вентиляція альвеол (зовнішнє дихання), яка повинна бути адекватною;
- усередині легені повітря з атмосфери контактує з венозною кров'ю

(тобто має бути адекватність вентиляції та перфузії);

- дифузія кисню через альвеолярну та капілярну стінки в гемоглобін в еритроцитах;

- транспортування окисленого гемоглобіну серцево-судинною системою до тканин, де кисень дифундує в клітини (внутрішнє дихання).

Напруга кисню в артеріальній крові (P_{aO_2}) відображає адекватність передачі кисню з навколишнього повітря в кров. У нормальних молодих людей значення P_{aO_2} на рівні моря коливається від 85 до 100 мм рт. і незначно зменшуються з віком, приблизно до 80 мм рт.ст. у віці 70 років.

На практиці для контролю за насиченням крові киснем використовують також капілярну кров. Різниця в показниках оксигенації між артеріальними та капілярними зразками було вивчено в численних дослідженнях [147]. В середньому P_{aO_2} у капілярної крові на 0,3 кПа нижче, ніж у артеріальній крові, з довірчими інтервалами 95 % між 0,25 і 0,37 кПа.

З метою контролю вмісту кисню в крові використовують також показник насичення киснем гемоглобіну (оксигемоглобіну) крові (SpO_2) за допомогою пульсоксиметра [147]. При цьому показник артеріальної оксигенації SpO_2 корелює з артеріальною напругою кисню (P_{aO_2}) в співвідношенні, яке описується S-подібною кривою дисоціації кисню. Через простоту вимірювання цей метод часто використовується в клініці, а зниження цього показника є першою ознакою дихальної недостатності.

При ХБ, який характеризується, як правило, хронічним продуктивним кашлем та частими респіраторними інфекціями, навідміну від ХОЗЛ та емфіземи, транспортування газів чаще – у межах нормальних значень, але іноді може бути зниженим за рахунок затримки вуглекислого газу (підвищений P_{aCO_2}) [88]. Останній може зростати при гіповентиляції або при невідповідності вентиляційних та гемодинамічних (перфузійних) змін, – що часто зустрічається при ХОЗЛ.

Таким чином, представлені методи визначення насичення крові киснем можуть бути використані у хворих на ХБ для контролю ефективності

лікування.

1.5 Сучасні погляди на лікування хворих на хронічний бронхіт

На сьогодні при лікуванні загострення ХБ використовується традиційне лікування, яке принципово не відрізняється від лікування звгострення ХОЗЛ: за показаннями антибіотики, бронхолітичні засоби при наявності бронхообструктивного синдрому, відхаркуючі [71].

Використання антибіотиків при загостреннях ХБ показано при наявності клінічних ознак бактеріальної інфекції, що проявляється, наприклад, підвищеною кількістю гнійного мокротиння. Навідміну від ХОЗЛ, у хворих на ХБ такий симптом є, як правило, завжди.

При загостренні ХБ з бронхообструктивним синдромом можливо використання бронходилатуючих засобів та глюкокортикоїдних препаратів. Отже, лікування загострень у хворих на ХБ принципово не відрізняється від такого у хворих на ХОЗЛ і залежить від тяжкості стану та виразності окремих синдромів [71].

Важливим для адекватного лікування хворих є проведення ефективної диференціальної діагностики загострення ХБ з вірусним бронхітом, загостренням бронхіальної астми, ХОЗЛ.

Однак, незважаючи на те, що у деяких хворих ХБ може передувати розвитку ХОЗЛ, у хворих на ХБ не спостерігається прогресуюче падіння ФЗД [41, 71]. Тому, на відміну від рекомендацій до лікування хворих на ХОЗЛ, у хворих на ХБ в фазі ремісії немає потреби в застосуванні таких ліків, як інгібітори фосфодіестерази-4, комбіновані бета-адреностимулятори та інгаляційні кортикостероїди, М-холінолітики.

Отже, враховуючи, що при ХБ в певної частини хворих захворювання перебігає з частими гнійними загостреннями ХБ, що може призводити до розвитку ХОЗЛ, є необхідним пошук нових ефективних методів лікування цієї патології.

1.6 Ендогенний оксид азоту та його значення при бронхолегеневих захворюваннях

За останні два десятиріччя інтенсивно досліджується роль оксиду азоту (або монооксиду азоту, NO) в патогенезі різної патології легень та серцево-судинної системи. У спокої ендотелій постійно секретує оксид азоту, підтримуючи нормальний тонус артерій [31]. Оксид азоту синтезується з L-аргініну під впливом NO-синтази (NOS) за участю кальцію і кальмедуліна. Відомо 3 форми NOS: ендотеліальна, макрофагальна і нейронна, які ведуть до локального синтезу оксиду азоту і визначають його вплив на респіраторну систему. Оксид азоту, що виділяється ендотеліальними клітинами, має судинно-розширювальну дію на рівні дрібних артерій і артеріол та регулює судинний опір. При цьому встановлено, що гіпоксія знижує синтез оксиду азоту. У нормальних умовах NO-синтетазна активність в легенях виявляється в ендотелії великих і середніх судин. Гіпоксія стимулює синтез макрофагальної NOS в гладком'язових клітинах дрібних судин, де в нормі макрофагальна NOS не визначається. При гіпоксії вміст ендотеліальної NOS в легеневицх судинах знижується, виникає дефіцит ендотеліальних NOS, що призводить до вазоконстрикції і розвитку легеневої гіпертензії, і одночасно – гіперпродукції оксиду азоту в гладких м'язах, викликаючи ушкодження судин.

Оксид азоту є хімічно нестабільною речовиною та існує всього декілька секунд. Оксид азоту дифундує всередину судинної стінки і в тромбоцити, які знаходяться в тісному контакті з ендотелієм, оскільки в просвіті судин знаходяться на периферії потоку крові [29]. Окрім цього, оксид азоту інгибує адгезію, активацію та агрегацію тромбоцитів, перешкоджаючи внутрішньосудинному тромбоутворенню. У просвіті судини оксид азоту швидко інактивується розчиненим киснем,

супероксидними аніонами та гемоглобіном. Це, в свою чергу, запобігає дії оксиду азоту на відстані від місця його секреції. Тому оксид азоту діє як локальний регулятор судинного тонуусу і функції тромбоцитів, і порушення або відсутність його продукції не компенсується вивільненням зі здорових ендотеліальних клітин.

В експерименті на тваринах показано, що блокування активності NO-синтетази відповідними інгібіторами може викликати значне підвищення системного артеріального тиску, а надмірне утворення оксиду азоту – його зниження, аж до розвитку колаптоїдного стану [16, 55]. Призначення таким хворим препаратів, що пригнічують утворення оксиду азоту в організмі, викликає швидке підвищення артеріального тиску, нерідко до нормальних величин.

Накопичення оксиду азоту викликає розслаблення гладком'язових клітин судин за рахунок зниження концентрації Ca^{2+} в цитоплазмі, що опосередковано впливає на обмін цГМФ, а також нейтралізує бронхоконстрікторний вплив ацетилхоліну. Дані, що дозволяють розглядати оксид азоту в якості медіатора, що перешкоджає бронхоконстрікції, отримані в експериментах на моделях ізольованих трахеї і бронхів [17].

В експерименті на міокарді щурів доведено виразну антиоксидантну дію похідних оксиду азоту, що автори пояснюють відновленням ферріл-форм гемопротейдів і взаємодією оксиду азоту з ліпідними радикалами [5, 99]. Підкреслюється, що необхідні подальші дослідження для правильної ідентифікації небезпеки.

Встановлено позитивну дію оксиду азоту на стан головного мозку у дорослих [72, 119], він зменшує гіпоксичне ураження мозку в новонароджених [65]. Але його вплив на нервову систему при гіпоксичному ушкодженні мозку залежить від багатьох факторів і може мати нейропротективний або нейротоксичний ефект в залежності від його концентрації та ступеня пошкодження головного мозку [57]. Одержані позитивні данні при застосуванні оксиду азоту у новонароджених з

хронічною легеневою гіпертензією [66]. Ефекти оксиду азоту щодо попередження бронхопульмональної дисплазії легень продовжують вивчатись [122].

У дорослих описаний позитивний ефект застосування оксиду азоту при гострому респіраторному дистрес-синдромі, сепсисі, травмі [125]. При цьому відзначається, що при вдиханні оксиду азоту відсутні його системні ефекти.

Макрофагальний оксид азоту бере участь у протиінфекційному захисті шляхом посилення внутрішньоклітинного руйнування мікроорганізмів. Здатність альвеолярних макрофагів продукувати оксид азоту відіграє важливу роль у підтримці місцевого імунного гомеостазу респіраторного тракту та знищенні мікобактерій при туберкульозі легень [106].

Відзначено вплив оксиду азоту на формування біоплівки у *Lactobacillus plantarum* і встановлено, що у мікромольних концентраціях екзогенний оксид азоту негативно впливає на характеристики біоплівки, що виражалось в зменшенні їх розміру [44].

В цілому роль оксиду азоту в патогенезі респіраторних захворювань вважають неоднозначною, оскільки цей високоактивний радикал, який виділяють різні клітини організму (ендотеліоцити, епітеліоцити, мезангіоцити, міоцити, лімфоцити, нейтрофіли, тромбоцити, макрофаги, моноцити, фібробласти, нейрони, гепатоцити, тучні клітини), з терміном життя 10 секунд, контролює багато внутріклітинних функцій та біохімічних процесів [10,136]. Він грає роль як в антиоксидантному захисту (завдяки відновлювальним властивостям з окислюванням до нітратів), так і, навпаки, в генерації вільних радикалів і активних форм кисню (завдяки окислювальним властивостям). Він також є регулятором багатьох фізіологічно важливих функцій, включаючи вазодилатацію, регуляцію тонусу гладеньких м'язів, кровотоку, артеріального тиску, реакції імунної системи, здійснює бронходилатаційну дію та інші функції.

На даний час оксид азоту визнаний важливим маркером активності

запалення при бронхіальній астмі (БА) [107, 138]. У хворих дітей на важку форму БА продукція оксид азоту значно знижена в порівнянні зі здоровими дітьми, що узгоджується з експериментальними та клінічними даними, які свідчать про виражену бронхолітичну та судиннорозширювальну дію оксид азоту у легенях. Нестача оксиду азоту сприяє підвищенню тонуусу гладких м'язів бронхів і їх звуженню при БА. В основі дефіциту оксиду азоту при цьому захворюванні лежить надмірне утворення ендоегенних інгібіторів NO-синтетази, як і при деяких формах системної гіпертензії. Підвищення рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі є маркером ступеня алергічного запалення при БА.

Підвищення рівня оксиду азоту у повітрі, що видихається, залежить, зокрема, від наявності запальних змін в бронхах, які впливають на активність NOS [7]. Брадикінін, ацетилхолін, гістамін, тромбін і фізичні фактори (потік крові, пульсовий тиск), а також антидіуретичний гормон стимулюють секрецію оксиду азоту. У ряді досліджень показано, що при захворюваннях, що супроводжуються запаленням дихальних шляхів (гостра респіраторна вірусна інфекція, загострення ХОЗЛ, хронічний бронхіт із бронхоектазами) зміст оксиду азоту у повітрі, що видихається, зростає.

Рівень видихаємої фракції оксиду азоту (FeNO) є корисним і неінвазивним біомаркером для еозинофільного запалення дихальних шляхів (при підвищеній кількості еозинофілів в бронхах, в крові), в тому числі у хворих на ХОЗЛ та при астмі, при якій його високі значення пов'язані з неконтрольованістю процесу [62, 68, 69, 127]. Встановлено, що у пацієнтів зі стабільним ХОЗЛ у повітрі, що видихається, збільшується вміст оксиду азота у порівнянні зі здоровими суб'єктами [45, 58, 123]. Потенційний механізм його зростання у пацієнтів з ХОЗЛ досі невідомий і суперечливий, але встановлено, що колишні курці мають більш високі рівні FeNO, ніж нинішні [108]. Більшість дослідників вважають, що доцільно використовувати рівні FeNO для ідентифікації хворих на ХОЗЛ з еозинофільним запаленням, які можуть реагувати на терапію інгаляційними

кортикостероїдами [146]. В метааналізі Lim C.S., et al. (2018) оцінено потенційну роль FeNO в якості біомаркеру кортикостероїдної відповіді у колишніх курців зі стабільною ХОЗЛ, в яких рівень FeNO значно знизився при лікуванні кортикостероїдами [105].

Визначено, що у некурящих хворих на ХОЗЛ концентрація оксиду азоту в повітрі, що видихається, достовірно підвищується незалежно від віку пацієнтів, показників ФЗД, частоти загострень [26]. Тільки у фазі загострення у пацієнтів I і II стадій він значно підвищений. Автори роблять висновок, що його низький рівень у повітрі, що видихається хворими на ХОЗЛ, може відображати ступінь пошкодження судин і виразність компенсаторних реакції у відповідь на посилення запалення. У випадках, коли його рівень знижується, підвищується ризик розвитку легеневої гіпертензії.

Зниження вмісту оксиду азоту в сироватці крові і бронхоальвеолярній лаважній рідині у хворих на хронічні обструктивні хвороби легень супроводжується дисбалансом імуноглобулінів А і Е та є чинником обструкції бронхів [18].

У хворих на ХОЗЛ на системному рівні спостерігаються зміни метаболізму оксиду азоту, характерні для «нітрозівного стресу» з підвищенням рівня нітрітів крові. що можливо використовувати як маркер активності запального процесу [6, 38, 40].

Таким чином, основними біологічними функціями оксиду азоту в організмі людини є:

- оксид азоту, що синтезується в макрофагах і моноцитах, забезпечує їх цитотоксичну активність по відношенню до чужорідних клітин, в тому числі – до мікробних; активує Т-лімфоцити;
- оксид азоту, що синтезується в ендотеліальних клітинах, є вазодилататором, антиагрегантом тромбоцитів і еритроцитів, інгібітором тромбоутворення;
- оксид азоту, що синтезується в клітинах нервової системи, виступає

в якості медіатора міжнейронних комунікацій, синаптичної пластичності і пам'яті, а також медіатора, який обумовлює релаксацію гладких клітин травного тракту, бронхів та ін.;

4) бере участь в загоєнні ран.

Отже, монооксид азоту, який виділяють різні клітини організму (ендотеліоцити, епітеліоцити, мезангіоцити, міоцити, лімфоцити, нейтрофіли, тромбоцити, макрофаги, моноцити, фібробласти, нейрони, гепатоцити, тучні клітини), контролює багато внутріклітинних функцій та біохімічних процесів та відіграє важливу роль в регуляції функції легень і в патофізіології захворювань системи дихання. При ХОЗЛ, ХБ та інших патологічних станах монооксид азоту в невеликих концентраціях є поліфункціональним фізіологічним регулятором з позитивною дією.

1.7 Медичне застосування екзогенного оксиду азоту при лікуванні захворювань бронхолегеневої системи

Як показано вище, все різноманіття фізіологічних ефектів оксиду азоту можна розділити на 3 типи:

- регуляторний вплив (викликає розслаблення гладких м'язів судин, підтримує вазодилатацію, регулює кровотік, артеріальний тиск, здійснює бронходилататорну дію та інше);

- захисну дію (бере участь у захисті від патогенів, регулює програмовану загибель і проліферацію клітин, грає важливу роль в секреторній і репродуктивній системах, є медіатором запалення); в бронхолегеневій системі активні радикали азоту збільшують продукцію муцину і епітеліального слизу, прискорюють рух війок миготливого епітелію, індують активність калієвих каналів епітеліоцитів, сприяють механічній елімінації інфекційних агентів; оксид азоту може бути бронхозахисним при астмі внаслідок прямої дії на гладкі м'язи дихальних шляхів або через стабілізацію мастоцитів [136];

– шкідливу дію (пролонгована в часі висока концентрація оксиду азоту може призвести до порушення балансу активності внутрішньоклітинних сигнальних шляхів).

Отже, монооксид азоту грає роль як в антиоксидантному захисту (завдяки відновлювальним властивостям з окислюванням до нітратів), так і, навпаки, в генерації вільних радикалів і активних форм кисню (завдяки окислювальним властивостям) [10]. Термін життя молекули оксиду азоту є дуже короткий і складає близько 10 секунд.

Відомо також, що при прогресуванні ХОЗЛ відучими факторами є хронічний запальний процес, дисбаланс протеїназ і антипротеїназ в легенях, окислювальний стрес, які у більшості хворих є наслідком дії комплексу негативних факторів, що забруднюють навколишнє середовище, або куріння [71].

При ХБ всі ці фактори не включені в патогенетичний процес, і при ХБ переважає місцевий хронічний запальний процес, який, в основному, зосереджений в бронхах, і, навідміну від ХОЗЛ, має менш інтенсивний характер, ніж у хворих на ХОЗЛ, а також не має ознак системного запалення [32].

Особливостями імунного статусу хворих на ХБ в фазі ремісії є відносна $(3,8 \pm 0,3) \%$ і абсолютна $(0,20 \pm 0,03) \cdot 10^9/\text{л}$ моноцитопенія периферичної крові та деяке пригнічення активності Т-хелперів 1 типу (за зниженням концентрації $\text{TNF}\alpha$ у сироватці крові до $(0,49 \pm 0,05) \text{ пг/мл}$), – що, на відміну від хворих на ХОЗЛ, свідчить про порівняно слабку виразність хронічного запального процесу, відсутність проявів системності запалення, а також віддзеркалює наявність деякої дисфункції імунної системи, яка може бути зв'язаною з патогенетичними особливостями формування хронічного запального процесу [33].

Особливостями імунних реакцій у хворих на хронічний бронхіт (ХБ) в фазі ремісії є: активація В-лімфоцитарної та фагоцитарної ланок імунітету, відсоткова та абсолютна моноцитопенія, більш низький вміст

цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD3+4-8+), зниження функціональної активності Т-хелперів; підвищення сироваткового рівня TNF- α , С-реактивного протеїну, IL-4, – що є ознаками триваючої активності хронічного запального процесу [32]. У більшості хворих на ХБ в фазі ремісії не реєструється підвищеного рівня IL-17A, – що свідчить про якісні відмінності хронічного запального процесу при ХБ та його менш інтенсивний характер, ніж у хворих на ХОЗЛ [33].

Застосування оксиду азоту у хворих на ХБ в комплексному лікуванні обґрунтовано його протизапальною дією на слизову бронхів, а також досягнення вазо- та бронходилатуючого ефектів [11].

Застосування NO-терапії почалося з застосування нітропрепаратів – медикаментозних донорів оксиду азоту. Екзогенний оксид азота (газоподібний оксид азоту в суміші з інертним газом під високим тиском в балоні), який здійснює селективний вазодилатаційний ефект на судини легень [78], має досвід інгаляційного застосування як симптоматичний засіб при лікуванні респіраторного дистрес синдрому, гіпоксемії, легеневої гіпертензії, в тому числі – при ХОЗЛ та туберкульозі легень [89, 106, 117].

Вдихання оксиду азоту під струмом (відносно велике дозування) застосовується в реаніматології, де він використовується інгаляційно для лікування легеневої гіпертензії та респіраторного дистрес-синдрому [58]. При цьому використовується оксид азоту, який одержаний хімічним шляхом і зберігається в балоні під високим тиском в суміші з інертним газом (аргон, азот). У цьому випадку можуть проявлятися деякі негативні ефекти оксиду азоту [99].

Менше дозування оксиду азоту може здійснюватись при імпульсному призначенні інгаляцій оксиду азоту за допомогою спеціальних пристроїв, що є більш безпечним і може призначатись хворим на ХОЗЛ без негативного впливу на газообмін [89, 142]. Вдихання оксиду азоту супроводжується селективною дилатацією легневих судин. Далі оксид азоту швидко з'єднується з оксигемоглобіном, внаслідок чого в капілярах легень

утворюється метгемоглобін та нітрати, які швидко нейтралізуються. При цьому відсутній системний ефект [78].

Ще один спосіб використання оксиду азоту в дуже малих концентраціях в лікуванні хворих був запропонований в 1998 році на підставі розробки медичного повітряно-плазмового апарату «Плазон» [2, 30]. Його дія була вивчена на експериментальному та на клінічному етапах, і апарат отримав дозвіл на клінічне застосування в Росії та Україні, у тому числі – при ендобронхіальному використанні. Одержання оксиду азоту в апараті «Плазон» відбувається плазмохімічним способом з кисню та азоту атмосферного повітря хімічною реакцією: $N_2 + O_2 = 2NO$. Безпосереднє формування газового потоку, що містить оксид азоту, здійснюється в спеціальному медичному маніпуляторі – генераторі оксиду азоту, який з'єднаний з апаратом гнучким електро-гідро-газовим підведенням.

Під впливом екзогенного газоподібного оксиду азоту збільшується кількість ендогенного оксиду азоту, який здійснює вазодилатуючий, антиагрегантний, бронходилатуючий вплив, відновлює трофічні процеси у тканинах. Його терапевтичний ефект – протизапальний, репаративно-регенеративний, гіпокоагуляційний, трофостимулюючий. Основними показаннями до застосування приладу є гнійні рани, трофічні виразки, хронічна венозна недостатність нижніх кінцівок, трофічні розлади, венозні трофічні виразки, варикозно-змінені підшкірні вени із супутнім тромбозом глибоких вен, набрякла форма посттромбофлебитичного синдрому (ефект – у 84,2 % хворих з трофічними виразками гомілок [28, 43]), а також флегмонозно-некротична форма бешихи, опіки, променеві виразки, остеомієлітичні норіці, туберкульоз, ектопії шийки матки, гнійно-запальні захворювання параметрію, матки та її придатків, виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, ерозивний гастрит, езофатит, пародонтит, гінгівіт, афтозний і герпетичний стоматит, рубцеві стенози гортані і трахеї, трахеостоми, синусити різної локалізації, флегмони шиї, гострий і хронічний середній отит, зовнішній грибковий отит та інші. Протипоказаннями є гострі

ушкодження і травми кістково-м'язової системи і шкіри, запальні захворювання міокарда, ішемічна хвороба серця, стенокардія напруження III функціонального класу, вегето-судинні дисфункції, вагітність. Можливість використання оксиду азоту через ендоскопічні прилади і пункційні голки значно розширює перспективи NO-терапії для лікування виразково-некротичних, запальних, склеротичних, гіперпластичних, і, можливо, пухлинних процесів в шлунку, кишечнику, трахеї, бронхах, легенях, у плевральній і черевній порожнинах і т.п.

Встановлений позитивний ефект застосування оксид азоту таким методом при ранах, що тривало не загоюються [15, 28, 134].

Результати вивчення ефективності NO-терапії в лікуванні в комплексному лікуванні хворих із запальними захворюваннями і пошкодженнями верхніх дихальних шляхів, а також гострого катарального середнього отиту, гострого гнійного середнього отиту, хронічного середнього отиту і загостренні запального процесу в трепанаційній порожнині в комплексі з традиційними методами лікування дає можливість в значній мірі підвищити ефективність лікування запальних захворювань середнього вуха [4, 23].

Дослідження показали, що оксид азоту, 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 бронхолегеневої тканини [34]. При цьому NO дифундує через слизові оболонки і позитивно впливає на глибокі ураження тканин при хронічних запальних і склеротичних процесах, зокрема, шляхом нормалізації мікроциркуляції [42]. Експериментальні дослідження показали, що NO, що генерується плазмохімічним способом з атмосферного повітря, нормалізує мікроциркуляцію, має антибактеріальну дію, усуває інфекцію і запалення, активізує функцію макрофагів і проліферацію фібробластів, пригнічує агрегацію тромбоцитів і їх адгезію на стінках судин, а також

стимулює регенерацію тканин [25]. Встановлено, що NO дифундує не тільки через ранову поверхню, але і через неушкоджені шкіру, слизові оболонки, рогівку і склеру ока, що відкриває можливості впливу оксиду азоту на глибокі ураження тканин при судинній та нервовій патології, хронічних запальних і склеротичних процесах.

У хворих на інфільтративний туберкульоз легень, коли хіміотерапія з урахуванням лікарської чутливості збудника, не давала позитивного ефекту протягом 2-х місяців і більше, застосування цього методу сприяло позитивній динаміці [35].

Його використання в комплексному лікуванні пульмонологічних хворих доцільне для зниження ступеня вираженості запальної реакції та досягнення вазо- та бронходилатуючого ефектів [11, 34, 36].

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.

Аналіз літературних джерел показав наступне.

При ХБ, на відміну від ХОЗЛ, не спостерігається виражених порушень дихальної функції, у хворих на ХБ з частими гнійними загостреннями ХБ знижується якість життя, а також може формуватись ХОЗЛ, що обумовлює пошук і розробку ефективних методів лікування цієї патології.

Питання коморбідності респіраторних захворювань та ГЕРХ доки залишається відкритим, незважаючи на вагомі докази взаємовпливу цих патологічних станів, і проблема лікування таких хворих залишається актуальною.

Мікробна інфікованість й хронічне запалення дихальних шляхів є одними з найважливіших факторів, які сприяють персистуючому перебігу бронхіального запалення, але навіть застосування при загостреннях ХБ або

ХОЗЛ високоефективних протибактеріальних засобів – антибіотиків – часто не може запобігти їх персистуючому розвитку, що стимулює пошук інших лікувальних засобів, які сприяють підвищенню ефективності протизапальної терапії.

Представлені методи визначення насичення крові киснем можуть бути використані у хворих на ХБ для контролю ефективності лікування.

При ХБ в певній частини хворих захворювання перебігає з частими гнійними загостреннями ХБ, що може призводити до розвитку ХОЗЛ, є необхідним пошук нових ефективних методів лікування цієї патології.

Монооксид азоту, який виділяють різні клітини організму (ендотеліоцити, епітеліоцити, мезангіоцити, міоцити, лімфоцити, нейтрофіли, тромбоцити, макрофаги, моноцити, фібробласти, нейрони, гепатоцити, тучні клітини), контролює багато внутріклітинних функцій та біохімічних процесів та відіграє важливу роль в регуляції функції легень і в патофізіології захворювань системи дихання, таким чином при ХОЗЛ, ХБ та інших патологічних станах монооксид азоту в невеликих концентраціях є поліфункціональним фізіологічним регулятором з позитивною дією.

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.

Це стало підставою для проведення досліджень:

ефективності застосування методу ендобронхіального введення оксиду азота в комплексному лікуванні хворих на ХБ,

ефективності застосування методу ендобронхіального введення оксиду азота в комплексному лікуванні хворих на ХБ з супутньою ГЕРХ,

антибактеріального ефекту методу ендобронхіального введення оксиду

азота в комплексному лікуванні хворих на ХБ,

використання методів визначення насичення крові киснем у хворих на ХБ для контролю ефективності комплексного лікування хворих на ХБ при додатковому використанні методу ендобронхіального введення оксиду азота.

застосування методу ендобронхіального введення оксиду азота в комплексному лікуванні хворих на ХБ з вивченням впливу на стан хворих із загостренням ХБ.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Характеристика обстежених хворих

На базі клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами проведено проспективне відкрите дослідження з клінічним, функціональним, лабораторним обстеженням 85 хворих на ХБ в фазі загострення з вираженим ендобронхіальним запаленням (II-III ступеня) від 26 до 80 років, середній вік ($61,7 \pm 1,3$) років, з них 48 (56,5 %) чоловіків та 37 (43,5 %) жінок.

Дослідження було схвалено комітетом з медичної етики ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України». Дослідження здійснювали з врахуванням принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень (при залученні людей як суб'єктів) із дотриманням етичних принципів та рекомендацій, викладених у Белмонтській доповіді. Передбачалось дотримання принципів конфіденційності та поваги особистості хворого, враховано переваги користі над ризиком шкоди та інші етичні принципи стосовно людей, які виступають суб'єктами досліджень. Кожний хворий був докладно проінформований про суть дослідження та підписував інформовану згоду на добровільну участь у дослідженні та можливість в будь-який час вийти з дослідження.

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 року, № 555 від 27.06.2013 року) [21, 22].

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) [103];

- 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, онкологічних процесів, психічних хвороб 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 оксиду азоту),

- кровохаркання,

- вагітність,

- відмова пацієнта брати участь у дослідженні.

Професійної шкідливості в анамнезі не було визначено в жодного пацієнта, палили в минулому / на сьогоднішній день – 13 (15,3 %) хворих. Давність захворювання складала $(11,2 \pm 0,8)$ років, частота загострень – $(2,3 \pm 0,1)$ разів/рік (табл. 2.1). 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 (20,0 %) пацієнтів, рубцовий стеноз бронхів – у 8 (9,4 %) хворих.

Таблиця 2.1

Загальна характеристика обстежених хворих на ХБ ($M \pm m$)

Показник	Групи обстежених		
	загальна (n=85)	1 група (n=42)	2 група (n=43)
Вік (років)	$61,7 \pm 1,3$	$64,0 \pm 1,4$	$59,2 \pm 2,2$
Давність захворювання (років)	$11,2 \pm 0,8$	$11,6 \pm 1,2$	$10,9 \pm 1,1$
Частота загострень ХБ (разів / рік)	$2,3 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,1$
ОФВ ₁ , % до належної величини	$86,1 \pm 1,1$	$86,3 \pm 1,7$	$85,8 \pm 1,4$
ФЖЕЛ, % до належної величини	$95,2 \pm 1,8$	$94,6 \pm 1,5$	$91,4 \pm 1,3$
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	$80,8 \pm 0,2$	$80,9 \pm 0,3$	$80,7 \pm 0,3$
Ступінь ендобронхіального запалення	$2,02 \pm 0,02$	$2,05 \pm 0,03$	$2,00 \pm 0,00$

Бронхообструктивний синдром при поступленні визначався у 29 (34,1 %) хворих. Обсяг форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁) складав у середньому ($86,1 \pm 1,1$) %, форсована життєва ємкість легень (ФЖЕЛ) – ($95,2 \pm 1,8$) %, відношення ОФВ₁ до форсованої життєвої ємкості легень (ФЖЕЛ) – ОФВ₁ / ФЖЕЛ – ($80,8 \pm 0,2$) % (див. табл. 2.1).

Рентгенологічно дифузний та/або вогнищевий пневмофіброз визначався у 45 (52,9 %) хворих, циліндричні бронхоектази – у 3 (3,5 %) хворих.

Ендоскопічна картина хронічного бронхіту в стадії загострення мала такі характерні особливості [103]. Перша ступінь інтенсивності запалення: слизова бронхів рожева з незначною або помірною гіперемією, що простежується, можливо нечіткий судинний малюнок, відсутність або незначний набряк слизової оболонки, невелика або помірна кількість серозно слизового і слизового секрету. Друга ступінь інтенсивності запалення: слизова трахеї і бронхів гіперемійована, набрякла, судинний малюнок не простежується, гирла сегментарних і субсегментарних бронхів звужені за рахунок набряку слизової, міжкольцеві проміжки згладжені, секрет слизисто-гнійний, в'язкий (або рідкий), у великій кількості. Третя ступінь інтенсивності запалення: слизова оболонка бронхів яскраво гіперемована, набрякла, потовщена, міжкольцеві проміжки повністю згладжені в рівень з хрящовими півкільцями, міждольові і міжсегментарні шпори потовщені, обмежені в рухливості, відзначається виражена контактна кровоточивість слизової, секрет гнійний і в такій великій кількості, що потрібна постійна аспірація.

При всіх ступенях запалення може бути дистонія трахеї і головних бронхів, що проявляється в випинанні мебранозної частини в просвіт трахеї і головних бронхів під час видиху. В нашому дослідженні таких хворих шістнадцять: по вісім у основній групі (19,0 %) і групі порівняння (18,6 %).

Супутня гастроєзофагальна рефлюксна хвороба визначалась у 28 (32,9 %) хворих. Діагноз ГЕРХ виставлявся при наявності відповідних скарг та гастроєзофагоскопічного обстеження хворого (наказ МОЗ України № 943 від 31.10.2013 року) (табл. 2.2). Антибіотикотерапію одержували всі пацієнти (100,0 %): застосовувались цефалоспорини 3 покоління (цефтріаксон, цефоперазон, цефотаксим), макроліди (klarитроміцин), респіраторні фторхінолони (левофлоксацин, моксифлоксацин), на протязі 5-7 днів. Бронхолітичні засоби – 77 (90,6 %) осіб, глюкокортикоїдні препарати коротким курсом (при наявності обструктивного синдрому – дексаметазон 4 мг до 5 днів) – 57 (67,1 %) хворих.

Таблиця 2.2

**Частота зустрічаємості клініко-анамнестичних ознак серед
обстежених хворих на ХБ (% хворих, ДІ)**

Ознака	Групи хворих					
	загальна (n=85)		1 група (n=42)		2 група (n=43)	
	% (ДІ)	n	% (ДІ)	n	% (ДІ)	n
Жінок	43,5 (32,8–54,7)	37	45,2 (29,8–61,3)	19	41,9 (27,0–57,9)	18
Чоловіків	56,5 (45,3–67,2)	48	54,8 (38,7–70,2)	23	58,1 (42,1–73,0)	25
Палили / палять	15,3 (8,4–24,7)	13	16,7 (7,0–31,4)	7	14,0 (5,3–27,9)	6
Супутня GERX	32,9 (23, 1–44,0)	28	31,0 (17,6–47,1)	13	34,9 (21,0–50,9)	15
Одержали:						
антибіотики	100,0 (96,5)	85	100,0 (93,1)	42	100,0 (93,3)	43
цефалоспоріни	80,0 (69,9–87,9)	68	85,7 (71,5–94,6)	36	74,4 (58,8–86,5)	32
фторхінолони	25,9 (17,0–36,5)	22	28,6 (15,8–44,6)	12	23,3 (11,8–38,6)	10
макроліди	29,4 (20,0–40,3)	25	31,0 (17,6–47,1)	13	27,9 (15,3–43,7)	12
2 антибіотика	35,3 (25,2–46,4)	30	35,7 (21,6–52,0)	15	34,9 (21,0–50,9)	15
глюкокортикоїдні препарати	67,1 (56,0–76,9)	57	69,0 (52,9–82,4)	29	65,1 (49,1–79,0)	28

В залежності від одержання хворими додаткового методу лікування із застосуванням ендобронхіального введення монооксиду азоту, всі обстежені хворі були розподілені на 2 групи. До основної 1 групи, хворі якої одержували ендобронхіальні введення монооксиду азоту, увійшли 42 особи, середній вік ($64,0 \pm 1,4$) років, з них 19 (45,2 %) жінок (див. табл. 2.1). 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, середній

вік ($59,2 \pm 2,2$) років, з них 18 (41,9 %) жінок. Хворі не розрізнялись суттєво за наведеними вище ознаками, що характеризували групу в цілому. Ступінь ендобронхіального запалення слизової бронхів у хворих основної 1 групи дорівнювала в середньому ($2,05 \pm 0,03$) ум. од. (за J.Lemoine, 1965), контрольної 2 групи – ($2,00 \pm 0,00$) ум. од. За статтевим складом, кількістю осіб, які палили (або палять), характером проводимої терапії хворі обох груп вірогідно не відрізнялися.

Була також звернута увага на факт наявності великої кількості хворих з супутньою ГЕРХ серед обстежених хворих на ХБ. З метою встановлення впливу цієї хвороби на перебіг ХБ та застосований метод лікування з ендобронхіальними введеннями монооксиду азоту, обстежені хворі були додатково розподілені на групи в залежності від наявності супутньої ГЕРХ, або коморбідності ХБ / ГЕРХ.

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 (27,6 %) хворих на ХБ [20].

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 (42,9 %) жінки, 32 (57,1 %) чоловіки.

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.

2.2 Методи обстеження хворих

Для вирішення запланованих завдань були використані наступні методи обстеження хворих:

а) *загально-клінічні*: анамнез, огляд хворого, електрокардіограма, лабораторні (загальний аналіз крові та загальноклінічні біохімічні показники, з визначенням швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) (Панченков Т.П., 1924) та рівню фібрінотена в крові (Clauss A., 1957));

б) *рентгенологічне* обстеження легень – комп'ютерна томографія легень;

в) *функціональні*: вимірювання показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) на апараті «Пульмовент» (Україна) на базі комп'ютерної обробки показників спірографії, кривої потік-об'єм форсованого видиху (ЖЄЛвд, ФЖЄЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЄЛ, ПШВ, МОШ₂₅, МОШ₅₀, МОШ₇₅, СОШ₂₅₋₇₅). Для диференційної діагностики захворювання на ХБ та бронхіальну астму проводився бронходилятаційний тест через 20 хвилин після інгаляції 400 мкг салбутамолу. Якщо приріст показників ОФВ₁ та ПШВ після інгаляції складав 12 % та вище, бронходилятаційний тест розцінювався як позитивний;

г) *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 [24, 101]. Допплер-ехокардіографічне дослідження, яке проведене в імпульсно-хвильовому доплеровському режимі, дозволяє кількісно визначити рівень систолічного тиску в легеневій артерії та відноситься до найбільш інформативних методів діагностики легеневої гіпертензії. Під час процедури ехокардіографії проводиться огляд крупних судин та порожнин серця, з одночасним визначенням швидкості кровотоку в системі легеневої артерії, а також вимірюється величина трикуспідальної регургітації. За допомогою цього методу діагностики можна

виключити ураження мітрального, аортального клапанів, хвороби міокарда, вроджені вади серця з шунтуванням крові зліва направо, які можуть призводити до розвитку легеневої гіпертензії. Трикуспідальна регургітація визначається у більшості хворих з легеневою гіпертензією – в 74% випадків.

Потік через трикуспідальний клапан досліджується при використанні парастернального доступу по короткий осі на рівні кільця аортального клапана або верхівкового чотирьохкамерного положення. Найбільш важливими параметрами, які вимірюються при дослідженні трикуспідального потоку: максимальна швидкість потоку (при наявності звуження вказується градієнт тиску) та наявність трикуспідальної регургітації (вказується протяжність і напрямок потоку в сантиметрах або по відношенню до порожнини правого передсердя). За максимальною швидкістю потоку трикуспідальної регургітації та при відсутності звуження вихідного тракту правого шлуночка і клапана легеневої артерії також може обчислюватися систолічний тиск в легеневій артерії, який дорівнює сумі показників тиску у правому передсерді (або приймається рівнім 8 мм рт. ст. в разі відсутності) та градієнту тиску на трикуспідальному клапані (через визначення систолічного градієнту тиску між правим шлуночком та правим передсердям) на підставі вимірювання значення максимальної швидкості трикуспідального систолічного потоку регургітації (за допомогою модифікованого рівняння Бернуллі). Підвищення тиску в правому передсерді підтверджується коллабуванням ніжньої порожнистої вени на вдиху. До отриманих значень шлуночково-передсердного градієнту тиску потрібно потім додати показник тиску у правому передсерді (в нормі дорівнює 5 мм рт.ст.; але при ділатованій нижній порожнистій вені, яка коллабує на вдиху менше, ніж на 50 %, воно дорівнює 10 мм рт.ст.). Отриманий результат буде відображати систолічний тиск в легеневій артерії. На підставі розрахунку показника ступеню трикуспідальної регургітації розраховується середній тиск в легеневій артерії.

У багатьох дослідженнях встановлений високий кореляційний зв'язок

(0,57-0,93) показників, які одержані при проведенні цього методу неінвазивної оцінки тиску в легеневій артерії, та величиною тиску, який вимірюється прямим методом під час катетеризації правих відділів серця і легеневої артерії. Систолічний тиск в правому шлуночку у здорових людей у віці від 1 року до 89 років складає (28 ± 5) мм ртутного стовпчика (рт.ст.) (15-57 мм рт.ст.) і збільшується з віком, а також зі збільшенням індексу маси тіла. «М'яка» легенева гіпертензія може бути встановлена при одержаних при вимірюванні тиску величинах в діапазоні 36-50 мм рт.ст. або швидкості трикуспідальної регургітації 2,8-3,4 м / сек. Нормальними показниками артеріального тиску в легеневій артерії вважаються такі показники: систолічний тиск – 23-26 мм рт.ст.; діастолічний тиск – 7-9 мм рт.ст.; середній тиск в легеневій артерії – 12-15 мм рт.ст. Відповідно прийнятих рекомендацій ВООЗ, нормальні розрахункові величини систолічної фази не повинні перевищувати 30 мм рт. ст.; максимальний діастолічний тиск становить 15 мм рт. ст. Клінічно значущу легеневу гіпертензію починають діагностовувати, починаючи з величини показника 36 мм рт. ст.

Таким чином, ультразвукове дослідження серця дозволяє визначити непрямі ознаки легеневої гіпертензії, а застосування методу доплер-ехокардіографії дає змогу обчислити значення максимального систолічного, середнього та діастолічного тиску в легеневій артерії.

д) *вимірювання парціального тиску кисню в крові (PO_2)* проводилось на аналізаторі газів крові EasyBloodGas (Medica Corp., США) у капілярній крові; для вимірювання *ступеня насичення гемоглобіну крові киснем (SpO_2)* (сатурації) використовувався пульсоксиметр («Medicare»); вимірювання показників функції зовнішнього дихання, дослідження показників оксигенації крові проводилось до та після курсу лікування;

е) *бронхологічні* (фібробронхоскопом «Olympus BF type P40») [13];

ж) *гастроскопічні* (фіброгастроскопом «Olympus GIF-Q150»). На сьогодні спеціалісти з ендоскопії вважають, що езофагіт найкраще можна визначити за Лос-Анжелеською системою класифікації, яка дає змогу

максимально об'єктивізувати і стандартизувати опис та визначає ступінь тяжкості пошкодження слизової оболонки від А до D (ерозії або виразки), з яких ступінь D є найбільш серйозною [20], а саме:

ступінь А – один або більше дефектів слизової оболонки, обмежених складками слизової, довжина яких не перевищує 5 мм.

ступінь В – один або більше дефектів слизової оболонки, обмежених складками слизової, довжина яких перевищує 5 мм.

ступінь С – один або більше дефектів слизової оболонки, розміщених на складках і між ними (можуть зливатися між собою), але ураження займає менш ніж 75 % периметра стравоходу.

ступінь D – пошкодження слизової оболонки займає більш ніж 75 % периметра стравоходу.

Раніше, згідно з Генвальським консенсусом (1999 р.), в ендоскопічній практиці діагноз рефлюкс-езофагіту встановлювався за наявністю дефектів слизової оболонки, зокрема, так званих «малих змін» — еритеми, набряку, ранимості, – які через суб'єктивність оцінки зараз не вважаються надійними ознаками. З певними застереженнями таких хворих в теперішній час зараховують до групи ендоскопічно-негативної рефлюксної хвороби. Згідно з Лос-Анджелеською класифікацією (1996 р.), пошкодженням (або дефектом) слизової оболонки стравоходу вважаються не лише виразки й ерозії, а й ділянки еритеми з чіткою демаркацією від нормальної слизової оболонки стравоходу;

з) *мікробіологічні*: для вивчення мікрофлори дихальних шляхів використані методи з посівом бронхоальвеолярного змиву (БАЗ) на поживні середовища (колумбійський агар, шоколадний агар, агар Макконки, жовтково-сольовий агар, середовище Сабуро, сусло-агар, та ін.) при першій та останній бронхоскопії (4-й–5-й) [27]. Брався до розробки титр бактерій та та дріжджоподібних мікроміцетів *Candida spp.* в БАЗ (логарифм концентрації мікроорганізмів), для пліснявих мікроміцетів (*Aspergillus spp.*, *Penicillium spp.*) за позитивний результат вважався факт визначення мікроміцетів.

До сапрофітних бактерій були віднесені: грамнегативні коки *Neisseria spp.*, грампозитивні коки: *Staphylococcus (St.) epidermidis*, *St. saprophiticus* і *Streptococcus (S.) sanguis*, *S. oralis*, *S. intermedius*, *S. viridans*, *S. haemoliticus*, *S. hominis*, *S. pyogenes* і ін. До умовнопатогенної (УП) мікрофлорі віднесли: грампозитивні коки *S. pneumoniae*, *St. aureus*, *Corynebacterium spp.*, *Enterococcus faecalis*; грамнегативну кокобактерію *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) і диплокок *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*), грамнегативні бактерії «кишкової» групи – *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*, *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) та ін., мікроміцети – дріжджоподібні *Candida spp.*, плісняві (*Aspergillus spp.*, *Penicillus spp.* та ін.).

При статистичній обробці враховувався логарифм концентрації мікроорганізмів (за кількістю мікроорганізмів – бактерій та/або мікрогрибів в 1 мл БАЗ) в умовних одиницях на 1 мл (ум. од. / мл);

і) *імунологічні*: дослідження сироватки крові за методом G. Mancini (1965) з оцінкою рівней імуноглобулінів А, М і G (Микроген, Росія) методом імуноферментного аналізу;

к) *статистичні*: зберігання даних досліджень та статистична обробка матеріалу проводилась за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у пакет Microsoft Office Professional 2000, ліцензія Russian Academic OPEN NO LEVEL № 17016297 на персональному комп'ютері IBM Atlon у програмі Excel за рекомендаціями Лапача С.Н. та ін. (2001) [12]. Для перевірки нормальності розподілу даних використовували функцію NORMSAMP-1, яка вбудовується в середовище Excel. Усі клінічні та лабораторні показники, а також результати спеціальних бронхологічних та лабораторних обстежень заносилися в комп'ютерну базу даних. У процесі статистичної обробки даних за допомогою параметричних критеріїв оцінки здійснено перевірку отриманих результатів на вірогідність та надійність, що дало можливість об'єктивізувати інформацію, узагальнити окремі положення роботи, розробити відповідні висновки та пропозиції.

Визначались середня арифметична показника (М),

середньоквадратичне відхилення (σ), похибка середньої арифметичної (m), кількість досліджень (n), а також у пропорціях і відсотках із зазначенням довірчого інтервалу (ДІ). Порівняння середніх групових значень та оцінка достовірності відмінностей за параметричними та непараметричними методами варіаційної та рангової статистики із застосуванням двохстороннього t-тесту Стюдента (для залежних та незалежних вибірок), U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні (у вибірках із непараметричним розподілом). Якщо аналізовані значення були рівні або менше 5, використовувався точний тест Фішера. За рівень статистично значимої різниці між середніми значеннями показників у вибірках приймалися значення показника вірогідності різниці між групами (p) рівні/менші 0,05.

Перевірка наявності зв'язку між вибірками з якісними параметрами оцінювалась із застосуванням таблиць спряженості за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Якщо значення, які аналізувалися, дорівнювали або були меншими за 5, використовувався точний тест Фішера [3].

Використання різних статистичних методів розглядалося нами як необхідна гарантія достовірності отриманих результатів в умовах роботи із значно варіабельними показниками у відносно мало чисельних групах.

Дослідження «в, д, з, і, к» проводили до початку курсу лікування та через 3 тижні лікування.

2.3 Методика лікування ендобронхіальними введеннями монооксиду азоту

Методика лікування ендобронхіальними введеннями монооксиду азоту базується на застосуванні сучасного приладу «Плазон», в якому використовуються сучасні технології, засновані на генеруванні оксиду азоту з повітря, а також на лікарських маніпуляціях, які пов'язані з доставкою оксиду азоту в потрібну зону хворого організму.

2.3.1 Обґрунтування використання методики лікування ендобронхіальними введеннями монооксиду азоту на основі застосування приладу «Плазон»

Відповідно до технічних характеристик апарату «Плазон» призначений для коагуляції і стерилізації ранових поверхонь, деструкції і випаровування нежиттєздатних тканин і патологічних утворень, розсічення біологічних тканин плазмовим потоком з температурою до 4000° С, а також для стимуляції репаративних процесів при лікуванні різних патологічних станів NO-вмісним газовим потоком при температурі до 40° С.

Терапія екзогенним оксидом азоту плазмохімічного генезу – новий метод лікування в медицині, який є методом NO-терапії ранової, запальної, судинної та іншої патології, є абсолютно новим і вперше пропонується до використання. Екзогенний оксид азоту плазмохімічного генезу міститься в високо- і низькотемпературних потоках (від 4000° до 20° С) газових потоках, що генеруються з атмосферного повітря не має аналогів в Росії, Україні та за кордоном.

Лікувальна ефективність екзогенного оксиду азоту (NO) основана на властивості відкритого в кінці XX століття ендогенного оксиду азоту як поліфункціонального фізіологічного регулятора (Нобелівська премія з медицини за 1998 рік) і полягає в наступних ефектах:

- нормалізація мікроциркуляції за рахунок вазодилатації, антиагрегантної і антикоагулянтної дії оксиду азоту;
- бактерицидна дія як власним, так і опосередкованим пероксинітритом, що утворюється в тканинах при взаємодії оксиду азоту з супероксид-аніоном ($\text{NO} + \text{O}_2 = \text{ONOO}^-$);
- індукція фагоцитозу бактерій нейтрофілами і макрофагами;
- активація антиоксидантного захисту;
- поліпшення нервової провідності (нейротрансмісії);

- регуляція специфічного і неспецифічного імунітету;
- пряма індукція проліферації фібробластів, зростання судин, синтезу колагену, освіти і дозрівання грануляційної тканини, проліферації епітелію;
- регуляція апоптозу та запобігання патологічного рубцювання.

Таким чином, найважливішою перевагою NO-терапії, на відміну від більшості фізичних і медикаментозних лікувальних факторів, є вплив поліфункціонального оксиду азоту на всі фази єдиного запально-регенераторного процесу, що й обумовлює високу ефективність лікування в різних областях медицини.

Іншою перевагою NO-терапії є можливість локального впливу на патологічний осередок, що дозволяє уникнути небажаних загальних ефектів як, наприклад, при використанні нітропрепаратів - медикаментозних донорів оксиду азоту. Приєднуючи маніпулятор апарату до ендоскопічних приладів, пункційних голок і дренажних трубок можна обробляти не тільки відкриті ранові або виразкові поверхні, але і глибокі ранові кишені, осередки в плевральній і черевній порожнинах, в просвіті порожнистих органів.

Ще однією перевагою NO-терапії є здатність екзогенного оксиду азоту дифундувати не тільки через ранову поверхню, але і через неушкоджену шкіру і слизові оболонки, тобто можливість неінвазивного впливу на глибокі вогнища і судинно-нервові пучки. І, нарешті, важливою перевагою є можливість поєднання теплового впливу на тканини повітряної плазмою з подальшою NO-терапією. Високотемпературні повітряно-плазмові потоки безпосередньо використовуються для коагуляції поверхні рани з одночасною її стерилізацією, а також гемо-, лімфо, аеро- і холестазом, деструкції (випаровування) новоутворень і великих мас некротизованих тканин, розсічення.

Метод теплового впливу і NO-терапії внаслідок технічної простоти, високої надійності і невеликих габаритів апарату «Плазон» може використовуватися в установах практичної охорони здоров'я різного рівня - від муніципальної поліклініки до лікарень, госпіталів і великих медичних

центрів, що, з огляду на його ефективність в різних областях медицини, робить метод високорентабельним, тому що один апарат може використовуватися в різних відділеннях. Поліфункціональність і універсальність лікувальної технології на основі оксиду азоту та повітряної плазми, широта спектру захворювань, при яких дана технологія показана, роблять її незамінною в діяльності лікарів загальної практики первинної ланки системи медичної допомоги населенню.

2.3.2 Лікарські маніпуляції при використанні апарату «Плазон» для лікування ендобронхіальними введеннями монооксиду азоту

Едобронхіальні введення оксиду азоту від апарату «Плазон» (рис. 2.1) (Свідоцтво про Державну реєстрацію № 11265/2012) проводились під час фібробронхоскопії після проведення санаційних заходів.



Рис. 2.1 Апарат «Плазон»

Методика фібробронхоскопії. За 30 хвилин до бронхоскопії хворому підшкірно вводили 1 мл 0,1% розчину атропіну сульфату для зняття впливу блукаючого нерва. Пацієнтам зі схильністю до бронхоспазму (7 осіб) за 15 хвилин до дослідження вводили внутрішньовенно крапельно на 100,0 мл

фізіологічного розчину 4 мг дексаметазону і 5 мл 2,4 % розчину еуфіліну, а безпосередньо перед початком місцевої анестезії давали вдихнути 1 – 2 дози аерозолю сальбутамолу.

Для анестезії ротоглотки застосовували 10 % розчин лідокаїну в кількості 2 мл, наносячи його на слизову оболонку за допомогою розпилювача.

При трансназальному введенні ендоскопа анестезію носового ходу проводили аплікаційними способом. Анестезію голосових складок виконували під візуальним контролем через катетер, введений через біопсійний канал ендоскопа. На це витрачалося 3 – 4 мл 2 % розчину лідокаїну.

Анестезію трахеобронхіального дерева проводили 2 % розчином лідокаїну в кількості 6 – 7 мл, ретельно знеболюючи головні рефлексогенні зони: біфуркацію трахеї, шпори дольових і сегментарних бронхів. Щоб уникнути ларинго- і бронхоспазму, анестетик попередньо підігрівали до температури 36-37° С. Анестезія вважалася достатньою, якщо при доторканні катетером до голосових складок і шпор бронхів у пацієнта не виникало кашлю.

Фібробронхоскопію виконували в сидячому положенні хворого. Фібробронхоскоп вводили трансназально. Трансорально прилад вводили тільки в тих випадках (5 хворих), коли було спостережено різке звуження правого і лівого нижніх носових ходів.

При огляді бронхів звертали увагу на форму і розмір гирл бронхів, форму і рухливість шпор всіх видимих бронхів, забарвлення слизової оболонки, зміни хрящових кілець і судинного малюнка, характер і кількість секрету.

Під час діагностичної бронхоскопії у всіх хворих деформуючим бронхітом брали бронхіальний змив для бактеріологічного посіву на поживні середовища.

Під час бронхоскопії прагнули до відновлення дренажної функції

бронхів, видаляючи гнійний вміст з бронхіального дерева, домагаючись поліпшення бронхіальної прохідності.

Сануючий розчин готували безпосередньо перед вживанням. В якості антисептика використовували диоксидин – похідне хоноксоліна (та його аналог – діксін), який має виражену антибактеріальну дію. Готували 0,5% розчин антисептика на 2 % –му розчині соди. Сануючий розчин перед введенням в бронхіальне дерево підігрівали до температури 36-37^оС.

Санаційну бронхоскопію починали з видалення вмісту з бронхіального дерева за допомогою відсмоктування. Після цього промивали уражені бронхи розчином антисептика. Одномоментно вводили не більше 20 мл сануючої суміші з наступною аспірацією її за допомогою відсмоктування до стану чистої слизової.

При наявності в бронхах слизово-гнійного секрету, на санацію зазвичай витрачали 60 мл сануючої суміші. При великій кількості гнійного секрету вводили до 80-100 мл розчину за 1 сеанс лікувальної бронхоскопії.

Хворим виконували 4-5 санаційних бронхоскопій на курс лікування з середнім введенням в бронхіальне дерево 60-80 мл сануючого розчину.

Методика терапії монооксидом азоту наступна.

Після закінчення санаційних маніпуляцій бронхіального дерева сануючої сумішшю дистальний кінець ендоскопа вводили в сегментарний або субсегментарний бронх, з якого найбільше надходив слизово-гнійний секрет, або над шпорами нижньо-дольових бронхів зліва та справа по півхвилини. 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 оксиду азоту в газовому потоці при цьому склав 2500 ppm. Застосування вузьконаправленого повністю охолодженого (до кімнатної температури) газового потоку, що містить N₂O, дозволяє впливати на області патології з будь-якої відстані – до 250 мм, здійснювати подачу оксиду азоту до області патології через пункції голки і біопсійні канали ендоскопічних приладів.

Лікування проводили через день, всього 4-5 сеансів на курс лікування. Показанням до закінчення санаційних бронхоскопій служило поліпшення стану хворих (зменшення або зникнення задишки, нормалізація температури, ослаблення або припинення кашлю), а також позитивна динаміка ендоскопічної картини – зменшення або зникнення гіперемії і набряку слизової оболонки бронхів, зменшення кількості секрету (коли останній мав переважно слизовий характер).

Взяття бронхоальвеолярного змиву (БАЗ) для мікробіологічного дослідження проводилось при першій та останній бронхоскопії.

2.3.3 Особливості конструкції і складу апарату «Плазон», що забезпечує генерування оксиду азоту

Генерування оксиду азоту забезпечується особливостями апарату, який являє собою моноблочну конструкцію в прямокутному металевому корпусі, що включає декілька блоків та складається з сервісного блоку, електрогідрогазового підведення, змінних маніпуляторів, силіконової трубки з металевим наконечником і ножної педалі.

Сервісний блок містить системи, які забезпечують роботу маніпулятора: подачу атмосферного повітря, охолодження, електроживлення, автоматики, управління, світлової індикації та звукової сигналізації. Апарат також має вбудований охолоджувач повітряно-плазмового потоку, гнучкі трубки, призначені для підведення і відведення охолоджуючої маніпулятор рідини, подачі в маніпулятор робочого газу – атмосферного повітря та два провідника для підведення електроживлення маніпулятора, а також трубку довжиною 1,3 м зі змінним металевим наконечником для виведення з апарату охолодженого газового потоку, що містить оксид азоту. Апарат поставляється в спеціальній напівжорсткій транспортувальній валізі.

Робота медичного маніпулятора – основного елементу апарату, – забезпечується складними системами з різними режимами роботи

маніпуляторів з відповідною світловою індикацією. Він з'єднаний за допомогою гнучкого електрогідрогазового підвода з сервісним блоком. Маніпулятор закріплений на електрогідрогазовому підводі за допомогою накидної гайки і може бути легко замінений як на новий (в разі вироблення ресурсу), так і на функціонально інший маніпулятор.

Робота апарату є надійною, автоматично включає механізми, які забезпечують захист від аварійних наслідків при помилкових діях оператора. Для контролю функціонування маніпуляторів апарат забезпечений системою звукової сигналізації, яка формує перший звуковий сигнал при встановленні заданого режиму роботи маніпулятора і більш короткі звукові сигнали через кожні 60 сек роботи маніпулятора. Для контролю за тепловим станом маніпулятора апарат забезпечений вбудованою системою світлової індикації та звукової сигналізації, яка починає функціонувати при тривалій роботі апарату в повторно-короткочасному або безперервному режимах. Для дистанційного керування включенням і вимиканням маніпуляторів в використовується педаль, яка працює на утримання.

Внаслідок застосування в якості робочого газу атмосферного повітря та використання сучасних передових технологічних і технічних рішень при розробці і виготовленні всіх систем апарату – газової, гідравлічної, електротехнічної та електронної – його конструкція забезпечує мобільність, автономність, надійність і простоту експлуатації, що дозволяє використовувати апарат як в операційних і перев'язувальних приміщеннях, так і для прикроватного і амбулаторного обслуговування пацієнтів.

Основними фізико-хімічними характеристиками та параметрами повітряно-плазмових потоків, які генеруються апаратом «Плазмон», є температура і вміст оксиду азоту (NO). Температура закінчення для деструктора і коагулятора становить $\sim 4000^{\circ}\text{C}$, а для симулятора-коагулятора – $\sim 1000^{\circ}\text{C}$. З віддаленням від вихідного каналу маніпулятора температура потоку швидко знижується і на відстані 100 мм не перевищує 100°C .

Аналіз складу термодинамічно рівноважної плазми повітря показує, що

при температурі нижче 2000°C концентрація оксиду азоту в газі не перевищує 1 %, з ростом температури вона швидко збільшується і досягає свого максимуму ($\sim 5\%$) при температурі 3500°C - 4000°C . Саме цей діапазон температури є оптимальним для генерації оксиду азоту. Гаму ланцюгових і розгалужених оборотних плазмохімічних реакцій, що призводять до утворення оксиду азоту, можна висловити однією хімічною формулою: $\text{N}_2 + \text{O}_2 = 2\text{NO} - 180,9 \text{ кДж}$.

У зв'язку з тим, що стабільність молекули оксиду азоту при високих температурах порівняно з часом її синтезу надзвичайно мала, необхідно здійснити швидке охолодження реакційної суміші – так зване «загартування».

Температуру газового потоку необхідно знизити, але не на шкоду змісту в ньому оксиду азоту. В апараті «Плазон» ця мета досягається шляхом додаткового охолодження потоку, що минає з генераторного вузла, що дозволяє, з одного боку, знизити температуру потоку аж до температури навколишнього середовища, а з іншого боку - "заморозити" в ньому молекули оксиду азоту, народжені в електричній дузі генераторного вузла.

В апараті «Плазон» реалізовані два способи додаткового охолодження. Перший – це схема приєднаного до генераторної частини додаткового охолоджувача, другий – схема з вбудованим в сервісний блок апарату потужним додатковим охолоджувачем лабіринтового типу. Згідно з першою схемою, повітряно-плазмовий потік з генераторної частини маніпулятора направляється в канал додаткового охолодження, з якого закінчується в навколишній простір.

Слід зазначити, що молекула оксиду азоту володіє активним окислювальним потенціалом і в повітряному середовищі вступає в реакцію з молекулярним киснем з утворенням хімічно стійкого з'єднання – двоокису азоту (NO_2), яка внаслідок цього завжди буде присутньою в газовому потоці, що містить оксид азоту. Застосування уніфікованої генераторної частини всіх маніпуляторів дозволяє отримувати потоки з однаковим осьовим вмістом

оксиду азоту. Діапазон одержуваних концентрацій оксиду азоту за допомогою апарату «Плазон» дуже широкий: від 2500 ppm до нуля. Це дозволяє вибрати лікарю ті параметри, які він вважає найбільш прийнятними.

2.3.4 Особливості використання можливостей апарату «Плазон», які пов'язані з генеруванням оксиду азоту

Аналіз залежностей температури і вмісту оксиду азоту на осі газового потоку показує, що апарат надає для користувача величезне поле можливостей по комбінуванню теплофізичних і біохімічних чинників впливу на біологічні тканини і об'єкти.

При використанні апарату «Плазон» лікувальний вплив здійснюється шляхом різних режимів підведення до біологічних тканин газових потоків різної температури (від 4000° С до температури навколишнього середовища), але з незмінним змістом в потоці оксиду азоту (NO). Досягається це шляхом примусового прокачування атмосферного повітря через робочий орган апарату – маніпулятор. Атмосферне повітря подається в маніпулятор вбудованим в апарат мікрокомпресором, проходить через електричну дугу, нагрівається і прискорюється, переходячи в полум'яний стан, і через отвір в аноді закінчується зі генераторної частини маніпулятора. Геометричні параметри каналу генераторної частини, енергетичні характеристики електроживлення і охолодження електричної дуги підібрані таким чином, що температура газу в дузі оптимальна для утворення оксиду азоту.

Маніпулятори трьох типів, які можливо використовувати при роботі з апаратом «Плазон», представляють собою генератори повітряної плазми постійного струму, виконані по лінійній трьохелектродній схемі і відрізняються один від одного конструкцією вихідного каналу. Коагулятор (синє маркування) має вихідний канал з діаметром 1,2 мм. При роботі коагулятора з будь-яким обраною розтратою повітря формується яскравий світловий плазмовий потік з температурою на виході з каналу 3000-4000 ° С і

невеликим газодинамічним тиском. Деструктор (жовте маркування) має вихідний канал з діаметром 0,7 мм. При роботі деструктора формується боєм локалізована (по сравнению коагулятором) плазмовий струмінь з температурою 2500-3000° С і підвищеним газодинамічним напором. Генератор-стимулятор (зелене маркування) має вихідний канал з діаметром 1,6 мм. При роботі генератора-стимулятора з будь-якою обраною витратою повітря формується слабкий світлотловий плазмовий потік з температурою на виході з каналу 700-800° С і малим газодинамічним напором. Всі маніпулятори являються не тільки джерелами повітряної плазми, але і джерелами монооксиду азоту NO, що утворюється в повітряної плазми внаслідок плазмохімічних реакцій.

Всі маніпулятори є не тільки джерелами повітряної плазми, але і джерелами монооксиду азоту NO, що утворюється в повітряній плазмі внаслідок плазмохімічної реакції: $N_2 + O_2 = 2NO - 181 \text{ кДж}$. Можливі режими роботи апарату визначаються характеристиками газового потоку, що минає з маніпулятора, основними параметрами якого є його температура і вміст у ньому монооксиду азоту. Для режимів впливу на тканину з метою отримання хірургічних ефектів визначальним параметром є температура газового потоку. Для терапевтичного впливу (NO-терапія) визначальним параметром газового потоку є вміст у ньому монооксиду азоту.

Даний апарат при використанні різних маніпуляторів може бути використаний в якості:

1) коагулятору з метою:

- впливу високотемпературним повітряно-плазмовим потоком з температурою $\sim 4000^\circ \text{C}$ на біологічні тканини для отримання ефекту гемо-, аеро-, лімфо-, холе-стазу, а також зупинки дифузних кровотеч і коагуляції судин діаметром не більше 1,0 мм;

- впливу на біологічні тканини повітряно-плазмовим потоком з температурою до $\sim 1000^\circ \text{C}$ для отримання ефекту стерилізації, а також

- дистанційного впливу на біологічні тканини, відкриті патологічні

області та об'єкти повітряним потоком, що містить молекули оксиду азоту;

2) деструктору для:

- термічної деструкції (випаровування) нежиттєздатних тканин і патологічних утворень;
- розсічення і перетину біологічних тканин і порожнистих органів з одночасною коагуляцією країв розрізу;
- дистанційного проведення сеансів NO-терапії відкритих областей і об'єктів;

3) стимулятору – коагулятору, який є основним інструментом для NO-терапії відкритих областей (сконструйований за схемою додаткового приєднаного охолоджувача, він однаково зручний як для зупинки дифузних кровотеч, так і для проведення сеансів NO-терапії), використовують для:

- локального впливу на біологічні тканини повітряно-плазмовим потоком з температурою не більше 1000° С з метою термічного знищення патогенної флори (стерилізація), зупинки дифузних кровотеч і остаточного випаровування фізіологічних і патологічних рідин в операційному полі;
- впливу на біологічні структури і відкриті патологічні області NO-вмісним газовим потоком;

4) маніпулятору для малого доступу, який може працювати в складі ендовідеохірургічного комплексу і призначений для:

- маніпулювання в важкодоступних порожнинах і кишнях з метою отримання хірургічних ефектів – коагуляції і стерилізації;
- інтраопераційної обробки важкодоступних порожнин і кишень NO-вмісним газовим потоком;

5) маніпулятор для лапароскопії, який може вводиться в порожнину через стандартний троакар діаметром 10 мм і працювати в складі штатного лапароскопічного обладнання і призначений для:

- роботи в складі штатного лапароскопічного обладнання в якості коагулятора для зупинки кровотеч, випаровування патологічних утворень і стерилізації ранових поверхонь;

- інтраопераційної обробки NO-вмісним газовим потоком порожнин при лапароскопічних операціях;

б) наконечник подачі NO-вмісного газового потоку, який призначений для:

- доставки повністю охолодженого NO-вмісного газового потоку безпосередньо до області патології незалежно від її локалізації;

- під'єднання до дренажам при проведенні NO-терапії дреніруємих порожнин;

- приєднання до ендоскопічних приладів для доставки NO-вмісного газового потоку до області патології через незадіяні канали ендоскопа.

У разі маніпулятора-коагулятора і маніпулятора-деструктора нагрітий повітряно-плазмовий потік вибрасується безпосередньо в навколишній простір у вигляді яскраво палаючого факела. Загартування оксиду азоту відбувається при гальмуванні потоку в навколишньому холодному повітрі. Коагулятор і деструктор відрізняються один від одного тільки діаметром вихідного анодного каналу – 1,2 мм і 0,7 мм відповідно. Цим досягається різниця в швидкості витікання повітряно-плазмового струменя – до 200 м / сек для коагулятора і до 600 м / сек для деструктора. Температура повітряно-плазмового потоку при закінченні в навколишній простір на зрізі вихідного каналу досягає 4000° С, що достатньо для отримання хірургічних ефектів (коагуляції і деструкції). У ряді випадків – при тонкому хірургічному втручанні, при відсутності інтенсивних кровотеч і безпосередньо для проведення сеансів NO-терапії немає необхідності подавати настільки гарячий потік до тканин. Змінюючи довжину каналу додаткового охолодження, можна домогтися практично будь-якого зниження температури потоку на виході з маніпулятора.

Для контролю функціонування маніпуляторів апарат забезпечений системою звукової сигналізації, яка формує перший звуковий сигнал при встановленні заданого режиму роботи маніпулятора, і більш короткі звукові сигнали через кожні 60 сек роботи маніпулятора. Для контролю за

тепловим станом маніпулятора апарат забезпечений вбудованою системою світлової індикації та звукової сигналізації, яка починає функціонувати при тривалій роботі апарату в повторно-короткочасному або безперервному режимах.

Для вирішення поставлених в роботі завдань був використаний наконечник подачі NO-вмісного газового потоку з приєднанням до бронхоскопу з метою доставки NO-вмісного газового потоку через незадіяний канал ендоскопа доставки повністю охолодженого NO-вмісного газового потоку безпосередньо до області ендобронхіального запалення. Для отримання газового потоку, що містить оксид азоту, з кімнатною температурою реалізована схема додаткового вбудованого охолоджувача лабіринтового типу.

Можливі ускладнення при роботі з холодними NO-вмісними газовими потоками: відчуття дискомфорту в порожнині рота або носа і виникнення кашлю.

РОЗДІЛ 3

ВПЛИВ ЕНДОБРОНХІАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ МОНООКСИДУ АЗОТУ НА ПОКАЗНИКИ СТАНУ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ БРОНХІТ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ

З метою встановлення впливу ендобронхіального введення монооксиду азоту на стан хворих на хронічний бронхіт в комплексній терапії було досліджено ряд клініко-лабораторних та функціональних показників у хворих до та після лікування.

3.1 Вплив ендобронхіального введення монооксиду азоту на показники функції зовнішнього дихання у хворих на хронічний бронхіт

Групи не розрізнялись вірогідно за основними показниками функції зовнішнього дихання (ФЗД) як до курсу лікування, так й після (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Основні показники функції зовнішнього дихання у хворих на ХБ в залежності від одержання курсу ендобронхіального введення оксиду азота ($M \pm m$) %

Показник	Групи обстежених			
	1 група (n = 42)		2 група (n = 43)	
	до	після	до	після
	лікування			
ФЖЄЛ	94,6 ± 1,5	100,7 ± 1,0*	91,4 ± 1,3	99,7 ± 1,3*
ОФВ ₁	86,3 ± 1,7	96,6 ± 0,8*	85,8 ± 1,4	96,2 ± 0,8*

Примітка. * – різниця даного показника до лікування з показником після лікування статистично значуща, $p < 0,05$.

Так, показник форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) та об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁), які найбільш яскраво

характеризують наявність обструктивних порушень у хворих, не були в середньому зміненими як в першій, так і в другій групах, але вірогідно зростали після лікування, – що є характерним для хронічного бронхіту.

Отже, додавання до курсу комплексного лікування ендобронхіального введення оксиду азоту не впливало на більш інформативні показники ФЗД.

3.2 Зміни ендобронхіального запалення під впливом санаційної бронхоскопії з застосуванням екзогенного оксиду азоту в комплексному лікуванні хворих на хронічний бронхіт

Метою даного фрагменту роботи було оцінити зміни ендобронхіального запалення під впливом санаційної бронхоскопії з застосуванням екзогенного оксиду азоту в комплексному лікуванні хворих на ХБ.

Ступінь ендобронхіального запалення слизової бронхів у хворих 1 групи при першому бронхоскопічному дослідженні дорівнювала в середньому ($2,05 \pm 0,03$) ум. од. (за J.Lemoine, 1965), 2 групи – ($2,00 \pm 0,00$) ум. од.

Побічних ефектів при проведенні курсу ендобронхіального введення оксиду азоту не визначалось (найбільш характерними ускладненнями при роботі з холодними NO-вмісними газовими потоками є відчуття дискомфорту в порожнині рота або носа і виникнення кашлю). Всі хворі обох груп після 1-2-й санаційної бронхоскопії відзначали поліпшення стану зі зменшенням кашлю, кількості мокротиння, його в'язкості та гнійного характеру.

Ендоскопічно спостерігалось зменшення або зникнення набряку, гіперемії слизової оболонки бронхів, кількості секрету. Зокрема, в 1 групі хворих на 2-й, 3-й та 4-й бронхоскопіях ступінь ендобронхіального запалення в 1 групі була нижчою, ніж у хворих 2 групи (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Ступінь ендобронхіального запалення у хворих на ХБ на різних
сеансах бронхоскопій в залежності від одержання курсу
ендобронхіального введення оксиду азота ($M \pm m$), умовних одиниць**

Хворі	Середня ступінь едобронхіального запалення				
	1 сеанс	2 сеанс	3 сеанс	4 сеанс	5 сеанс
1 група (n = 42)	$2,05 \pm 0,03$	$1,61 \pm 0,05^*$	$1,04 \pm 0,05^*$	$0,50 \pm 0,06^*$	$0,26 \pm 0,07$
2 група (n = 43)	$2,00 \pm 0,00$	$1,76 \pm 0,05$	$1,20 \pm 0,05$	$0,95 \pm 0,07$	$0,30 \pm 0,07$

Примітка. * – різниця даного показника між 1 та 2 групами хворих статистично значуща, $p < 0,05$.

При цьому вже на 3-му сеансі кількість хворих з вираженим запаленням слизової (ступінь запалення 1,5 ум. од.) в 1 групі була меншою і складала 11 хворих (26,2 %) проти 20 хворих (46,5 %) 2 групи, $p < 0,05$.

Кількість хворих з 0 ступенем запалення, які закінчили курс ендобронхіального введення на 4-му сеансі, дорівнювала 11 пацієнтам (26,2 %) в 1 групі та 4 хворим (9,3 %) в 2 групі, $p < 0,05$.

На 5-й бронхоскопії к моменту закінчення курсу ендобронхіального введення оксиду азоту в 1 групі хворих, які продовжували лікуватись, ступінь запалення слизової відповідала ($0,35 \pm 0,09$) ум. од., серед хворих 2 групи – ($0,33 \pm 0,08$) ум. од., $p < 0,05$.

Таким чином, застосування ендобронхіальних введень оксиду азоту в комплексному лікуванні хворих на ХБ сприяло швидкій та виразній позитивній динаміці ендобронхіального запалення в комплексній терапії хворих на 2-му – 4-му сеансах ендобронхіального введення оксиду азоту, коли частина хворих (26,2 % проти 9,3 % в контролі на 4-му сеансі) у зв'язку з нормалізацією стану слизової закінчила лікування. Подовження курсу ендобронхіального введення оксиду азоту (з 5-го сеансу) не здійснювало видимого додаткового впливу на слизову бронхів, оскільки кінцевий

результат, за ступенем ендобронхіального запалення слизової, був подібним в основній та контрольній групах.

3.3 Зміни рівней сироваткових імуноглобулінів при комплексному лікуванні хворих на хронічний бронхіт із застосуванням ендобронхіального введення монооксиду азоту

Метою данного фрагменту роботи було визначити вплив ендобронхіального введення монооксиду азоту на рівень сироваткових імуноглобулінів у хворих із загостренням хронічного бронхіту. Сироваткові рівні IgM звичайно характеризують стан гострого запального процесу або виражених запальних процесах при загостренні хронічного захворювання. Рівні IgG та IgA є більш високими при хронічному запальному процесі, причому рівень IgA зв'язаний з рівнем секреторного IgA, який захищає слизову бронхіального дерева від патогенних факторів. Показники рівней імуноглобулінів в сироватці донорів ($n = 20$) складали: IgM – $(1,15 \pm 0,08)$ г/л, IgA – $(1,88 \pm 0,38)$ г/л, IgG – $(11,48 \pm 0,51)$ г/л.

Рівні сироваткових імуноглобулінів у хворих 1 групи та 2 групи суттєво не відрізнялись як до, так і після лікування (табл. 3.3). Однак в процесі лікування відмічались позитивні зміни: зниження рівней IgM в обох групах, а також рівня IgG в 1 групі. Рівень IgA суттєво не змінювався.

Таблиця 3.3

Основні показники рівнів сироваткових імуноглобулінів у хворих на ХБ в залежності від одержання курсу ендобронхіального введення оксиду азота ($M \pm m$) %

Показник	Групи обстежених			
	1 група (n = 42)		2 група (n = 43)	
	до	після	до	після
	лікування			
IgM (г / л)	1,32 ± 0,06	1,05 ± 0,07#	1,24 ± 0,04	0,98 ± 0,05#
IgA (г / л)	2,14 ± 0,10	2,29 ± 0,08	2,34 ± 0,14	2,41 ± 0,09
IgG (г / л)	11,28 ± 0,29	10,48 ± 0,26#	11,14 ± 0,24	10,52 ± 0,22

Примітка. # – різниця даного показника до лікування з показником після лікування статистично значуща, $p < 0,05$.

3.4 Вплив ендобронхіального введення монооксиду азоту на тиск в малому колі кровообігу хворих на хронічний бронхіт та насичення киснем гемоглобіну крові

Встановлено, що в обох групах показники тиску в легеневій артерії до лікування не відрізнялись суттєво від показників, які реєструються у здорових осіб. Так, якщо в нормі систолічний тиск у легеневій артерії (і у правому шлуночку за відсутності стенозу клапана легеневої артерії) є меншим за 30 мм рт.ст. [24], то при початку дослідження цей показник у хворих коливався від 13 мм рт. ст. до 38 мм рт. ст., а після лікування – від 12 мм рт. ст. до 34 мм рт. ст. Перевищення 30 мм рт. ст. (підвищений тиск в легеневій артерії) спостерігалось до лікування серед хворих 1 групи - у 11 пацієнтів (26,2 %), в 2 групі - у 12 хворих (27,9 %), після лікування – відповідно у 6 пацієнтів (14,3 %), в 2 групі - у 7 хворих (16,3 %). Отже,

частота визначення легеневої гіпертензії була приблизно однаковою в обох групах хворих як до, так і після лікування.

В цілому динаміка показників тиску в легеневій артерії у хворих на ХБ до та після лікування в залежності від застосування ендобронхіального введення монооксиду азоту не була статистично підтвердженою, $p > 0,05$ (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Динаміка показників тиску в легеневій артерії у хворих на ХБ до та після лікування, ($M \pm m$)

Показник	1 група (n = 42)		2 група (n = 43)	
	до лікування	після	до лікування	після
Тиск в легеневій артерії (мм рт. ст.)	$26,5 \pm 1,0$	$24,1 \pm 0,8$	$25,7 \pm 1,1$	$24,0 \pm 1,0$

Таким чином, в середньому не визначалось статистичного підтвердження змін тиску в легеневій артерії після проведеного комплексного лікування, як із застосуванням ендобронхіального введення оксиду азоту, так і без нього.

3.5 Вплив ендобронхіального введення монооксиду азоту на насичення крові киснем у хворих на хронічний бронхіт

При вивченні показників PcO_2 капілярної крові було обстежено 14 умовно здорових осіб, серед яких було 6 чоловіків (42,9 %) та 8 жінок (57,1 %), середній вік ($58,8 \pm 2,2$) років (здорові особи відбирались серед більш старших людей, щоб відповідати групі хворих, в якій середній вік був ($61,7 \pm 1,3$) років).

Встановлено, що показник PcO_2 капілярної крові у хворих на

загострення ХБ до лікування був вірогідно нижчим, ніж у групі здорових осіб, але не розрізнявся суттєво в обох групах хворих (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Динаміка показнику насичення капілярної крові киснем хворих на ХБ до та після лікування (мм ртутного стовпчику), ($M \pm m$)

Показник	Група здорових (n = 14)	1 група (n = 42)		2 група (n = 43)	
		до лікування	після	до лікування	після
Парціальний тиск кисню в капілярній крові (PcO_2)	$62,1 \pm 0,5$	$60,0 \pm 0,3$ о	$62,0 \pm 0,2$ #*	$60,5 \pm 0,2$ о	$60,7 \pm 0,1$ о
Середня різниця PcO_2 до та після лікування		$2,0 \pm 0,3$ *		$0,3 \pm 0,2$	

Примітки:

1. о – статистично підтверджене розходження відповідного показника відносно показнику групи здорових ($p < 0,05$),

2. # – статистично підтверджене змінення показника до та після лікування ($p < 0,05$),

3. * – статистично підтверджене розходження відповідного показника в двох групах ($p < 0,05$).

В процесі лікування вірогідне зростання цього показника до рівня показників здорових осіб визначалось лише у 1 групі хворих, – що було більш виразним, ніж у хворих 2 групи ($p < 0,05$), в якій даний показник залишався нижче контрольних значень. Відповідно середня різниця показнику PcO_2 до та після лікування у хворих 1 групи була вірогідно

більшою.

Аналогічні зміни відмічались при вимірюванні показнику насичення гемоглобіну крові киснем SpO_2 із застосуванням пульсоксиметру (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Динаміка показнику насичення гемоглобіну крові киснем хворих на ХБ до та після лікування, ($M \pm m$)

Показник	1 група (n = 42)		2 група (n = 43)	
	до лікування	після	до лікування	після
SpO_2 , %	$96,1 \pm 0,2$	$97,6 \pm 0,2\#*$	$96,4 \pm 0,2$	$97,0 \pm 0,2\#$
Середня різниця SpO_2 до та після лікування, %	$1,4 \pm 0,2 *$		$0,6 \pm 0,1$	

Примітки:

1. # – статистично підтверджене змінення показника до та після лікування ($p < 0,05$),
2. * – статистично підтверджене розходження відповідного показника в двох групах ($p < 0,05$).

SpO_2 було у межах нормальних значень (95 % -100 %) у всіх хворих, в процесі лікування вірогідно збільшилось в обох групах хворих, але серед хворих 1 групи це збільшення (і відповідно середня різниця показнику до та після лікування) було більш виразним, ніж у хворих 2 групи ($p < 0,05$).

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 PcO_2 капілярної крові та SpO_2 після лікування).

Таким чином, не було визначено статистичного підтвердження змін тиску в легеневій артерії при додатковому застосуванні в комплексному лікуванні хворих на ХБ ендобронхіального введення монооксиду азоту. Видужання хворих на ХБ супроводжувалось частковим відновленням показників гуморального імунітету, переважно, за рахунок IgM та IgG, в обох групах, незалежно від проведеного лікування із застосуванням оксиду азоту.

Додаткове включення до традиційного комплексного лікування хворих на загострення ХБ ендобронхіального введення монооксиду азоту сприяло більш швидкій та виразній позитивній динаміці ендобронхіального запалення (менша ступінь запалення слизової бронхів на 2-му – 4-му сеансах ендобронхіального введення), що забезпечувало у хворих на ХБ більш високий рівень насичення крові киснем (зі зростанням рівнів PcO_2 капілярної крові та SpO_2), – за рахунок антизапальної дії з імовірним покращенням вентиляційно-перфузійних співвідношень в бронхолегеневій системі.

Висновки.

Додавання до курсу комплексного лікування ендобронхіального введення оксиду азоту не впливало на більш інформативні показники ФЗД.

В середньому не визначалось статистичного підтвердження змін тиску в легеневій артерії після проведеного комплексного лікування.

Не було визначено статистичного підтвердження змін тиску в легеневій артерії при додатковому застосуванні в комплексному лікуванні хворих на ХБ ендобронхіального введення монооксиду азоту.

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, $p < 0,05$).

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

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.

The frequency of detection of various forms of deforming bronchitis during endoscopic examination of patients with bleeding from the broncho-pulmonary system / Makarova G. V., Avramenko A. A. // Journal of Education, Health and Sport. 2018. Vol 8 No 11. С. 617–624.

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.

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.

Вплив інсуфляцій 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 – сьогодення та перспектива» (м. Київ, 29-30 березня 2018). С. 19-20.

Вплив екзогенного оксиду азоту на виразність ендобронхіального запалення при комплексному лікуванні хворих на хронічний бронхіт / Макарова Г. В., Рекалова О. М., 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.

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.

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ ЕНДОБРОНХІАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ МОНООКСИДУ АЗОТУ НА ПОКАЗНИКИ БАКТЕРІАЛЬНОГО НАВАНТАЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ БРОНХІВ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ БРОНХІТ

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.

4.1 Вплив ендобронхіального введення монооксиду азоту на концентрацію грампозитивних мікроорганізмів у бронхоальвеолярному змиві у хворих на хронічний бронхіт

До початку лікування в нижніх дихальних шляхах (БАЗ) хворих із загостренням бронхіту визначалась велика кількість різних грампозитивних мікроорганізмів: відповідно в 1 групі та 2 групі сумарний логарифм їх концентрації складав ($5,43 \pm 0,44$) ум. од. та ($5,56 \pm 0,60$) ум. од. (табл. 4.1). Після лікування кількість мікробів у БАЗ суттєво знижувалась в обох групах за рахунок: *S. viridans*, *Enterococcus faecalis*, в 1 групі також – *St. aureus*, *Corynebacterium spp.*, в 2 групі також – *St. epidermidis*. В цілому 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.

Таблиця 4.1

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

Мікроорганізм	Групи хворих			
	1 група (n = 42)		2 група (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. haemoliticus</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>	$0,45 \pm 0,23$	$0,00 \pm 0,00\#$	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$
Сума логарифмів концентрації Грам+ мікробів	$5,43 \pm 0,44$	$0,36 \pm 0,18\#*$	$5,56 \pm 0,60$	$1,63 \pm 0,29\#$

Примітки:

1. * – статистично підтверджене розходження відповідного показника в двох групах ($p < 0,05$),
2. # – статистично підтверджене змінення показника до та після лікування ($p < 0,05$).

Отже, застосування ендобронхіального введення монооксиду азоту в комплексному лікуванні хворих на ХБ сприяло зниженню кількості сапрофітних та умовно-патогенних грампозитивних бактерій в нижніх дихальних шляхах.

4.2 Вплив ендобронхіального введення монооксиду азоту на концентрацію грамнегативних мікроорганізмів у бронхоальвеолярному змиві у хворих на хронічний бронхіт

Також до початку лікування в нижніх дихальних шляхах хворих із загостренням бронхіту визначалась велика кількість різних умовно-патогенних грамнегативних мікроорганізмів: відповідно в 1 групі та 2 групі сумарний логарифм їх концентрації складав ($1,12 \pm 0,36$) ум. од. та ($2,09 \pm 0,50$) ум. од. (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

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

Мікроорганізм	Групи хворих			
	1 група (n = 42)		2 група (n = 43)	
	до лікування	після	до лікування	після
<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>	$0,29 \pm 0,20$	$0,00 \pm 0,00$	$0,28 \pm 0,19$	$0,07 \pm 0,07$
Сума логарифмів концентрації Грам– мікробів	$1,12 \pm 0,36$	$0,12 \pm 0,12\#$	$2,09 \pm 0,50$	$0,21 \pm 0,12\#$

Примітка. # – статистично підтверджене змінення показника до та після лікування ($p < 0,05$).

Після лікування кількість мікробів у БАЗ суттєво ($p \leq 0,05$) знижувалась в обох групах за рахунок: *Klebsiella spp.*, в 2 групі також – *Haemophilus influenzae*. В цілому за інтегральним показником сумарного логарифму концентрації мікроорганізмів у БАЗ їх кінцева кількість була декілька меншою в 1 групі – $(0,12 \pm 0,12)$ ум. од., $p > 0,05$, проти $(0,21 \pm 0,12)$ ум. од. в 2 групі.

Отже, застосування ендобронхіального введення монооксиду азоту в комплексному лікуванні хворих на ХБ зменшувало кількість умовно-патогенних грамнегативних бактерій мікроорганізмів в нижніх дихальних шляхах, але ця різниця не була вірогідною.

4.3 Вплив ендобронхіального введення монооксиду азоту на вміст мікроміцетів у бронхоальвеолярному змиві у хворих на хронічний бронхіт

Кількість мікроміцетів в БАЗ хворих обох груп була приблизно однаковою як до, так і після лікування, але в цілому вірогідно зменшувалась (вміст *Candida spp.*) в обох групах під впливом комплексного лікування (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

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

Мікроорганізм	Групи хворих			
	1 група (n = 42)		2 група (n = 43)	
	до лікування	після	до лікування	після
<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

Примітка. # – статистично підтверджене змінення показника до та після лікування ($p < 0,05$).

4.4 Загальний вплив ендобронхіального введення монооксиду азоту на показники бактеріального навантаження слизової оболонки бронхів хворих на хронічний бронхіт

Сумарно, підраховуючи всі мікроорганізми, до початку лікування в нижніх дихальних шляхах хворих із загостренням бронхіту визначалась велика кількість різних мікроорганізмів: відповідно в основній та контрольній групах сумарний логарифм їх концентрації складав ($7,60 \pm 0,46$) ум. од. та ($8,42 \pm 0,65$) ум. од. (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

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

Показник	Групи хворих			
	1 група (n = 42)		2 група (n = 43)	
	до лікування	після	до лікування	після
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:

1. * – статистично підтверджене розходження відповідного показника в двох групах ($p < 0,05$),
2. # – статистично підтверджене змінення показника до та після лікування ($p < 0,05$).

За інтегральним показником сумарного логарифму концентрації мікроорганізмів у БАЗ їх кінцева кількість була в 3,5 рази меншою в основній групі – ($0,57 \pm 0,27$) ум. од. проти ($2,02 \pm 0,34$) ум. од. в 2 групі.

Отже, у хворих на ХБ при застосуванні ендобронхіального введення монооксиду азоту в нижніх дихальних шляхах вірогідно зменшувалось бактеріальне навантаження нижніх дихальних шляхів, переважно, за рахунок сапрофітних та умовно-патогенних грампозитивних бактерій.

Висновки.

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.

Застосування ендобронхіального введення монооксиду азоту в комплексному лікуванні хворих на ХБ зменшувало кількість умовно-патогенних грамнегативних бактерій мікроорганізмів в нижніх дихальних шляхах, але ця різниця не була вірогідною.

Кількість мікроміцетів в БАЗ хворих обох груп була приблизно однаковою як до, так і після лікування.

За інтегральним показником сумарного логарифму концентрації мікроорганізмів у БАЗ їх кінцева кількість була в 3,5 рази меншою в основній групі – $(0,57 \pm 0,27)$ ум. од. проти $(2,02 \pm 0,34)$ ум. од. в 2 групі.

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.

Результати досліджень даного розділу наведені в публікаціях:

The frequency of detection of various forms of deforming bronchitis during endoscopic examination of patients with bleeding from the broncho-pulmonary system / Makarova G. V., Avramenko A. A. // Journal of Education, Health and

Sport. 2018. Vol 8 No 11. С. 617–624.

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.

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.

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.

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.

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.

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО БРОНХІТУ У ХВОРИХ З КОМОРБІДНІСТЮ ХРОНІЧНИЙ БРОНХІТ / ГАСТРОЕЗОФАГАЛЬНА РЕФЛЮКСНА ХВОРОБА

Під час аналізу одержаних даних була звернута увага на факт наявності великої кількості хворих з супутньою ГЕРХ серед обстежених хворих на ХБ. З метою встановлення впливу цієї хвороби на перебіг ХБ та застосований метод лікування з ендобронхіальними введеннями монооксиду азоту, був проведений додатковий статистичний аналіз одержаних даних з урахуванням наявності у хворих супутньої ГЕРХ, або коморбідності ХБ / ГЕРХ.

Серед обстежених 85 хворих на ХБ в фазі загострення, які надійшли до стаціонару, ГЕРХ була виявлена у 29 (34,1 %) хворих, які склали 1 ГЕРХ+ групу. В контрольну 2 ГЕРХ- групу увійшли 56 хворих на ХБ без ознак ГЕРХ. Це могло свідчити про те, що у кожного третього хворого з манифестуючою клінічною картиною типового ХБ супутня ГЕРХ могла впливати на патогенез та обумовлювати наявність певних особливостей клінічної картини захворювання. У зв'язку з цим виникло питання про вплив ГЕРХ на перебіг ХБ та на особливості використання ендобронхіального введення монооксиду азоту при коморбідності.

Езофагіт ступіню А за Лос-Анжелеською системою класифікації [20] був визначений у 21 (72,4 %) хворого на ХБ, ступіню В – у 8 (27,6 %) хворих на ХБ. 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).

Отже, загострення ХБ з виразним ендобронхіальним запаленням не було асоційовано з виразним запаленням стравоходу при ГЕРХ.

5.1 Частота деяких рентгенологічних, бронхологічних та функціональних патологічних змін у хворих на хронічний бронхіт в залежності від наявності супутньої гастроєзофагальної рефлюксної хвороби

При аналізі одержаних даних в 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 (за ФЗД) (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Частота деяких рентгенологічних, бронхологічних та функціональних змін у хворих на ХБ в залежності від наявності супутньої ГЕРХ (кількість хворих в абсолютних (n) та відсоткових (%) величинах)

Ознака	Групи хворих				Ді	p
	1 ГЕРХ+ (n = 29)		2 ГЕРХ- (n = 56)			
	n	%	n	%		
Постзапальний пневмофіброз	18	62,1	29	51,8	-11,7 – 32,3	0,491
Рубцовий стеноз бронхів	2	6,9	5	8,9	-13,9 – 9,8	0,737
Деформуючий бронхіт	1	3,4	2	3,6	-8,4 – 8,1	0,977
Бронхообструктивний синдром	13	44,8	16	28,6	5,4 – 37,9	0,141
Дистонія трахеобронхіального дерева	10	34,5	7	12,5	0,4– 37,5	0,026

Разом з тим, у хворих 1 ГЕРХ+ групи було виявлено більшу частоту дистонії трахеобронхіального дерева ($p \leq 0,05$), що свідчило про імовірний зв'язок цих захворювань та виразності симптомів при цих захворюваннях.

5.2 Показники функції зовнішнього дихання у хворих на хронічний бронхіт в залежності від наявності супутньої гастроєзофагальної рефлюксної хвороби

За показниками функції зовнішнього дихання також не визначалось значимих розбіжностей між групами ($p > 0,05$) за $ОФВ_1$, $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$, середньою об'ємною швидкістю в середній частині форсованого експіраторного маневру між 25% і 75% ФЖЕЛ (СОШ 25-75) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Показники функції зовнішнього дихання у хворих на ХБ в залежності від наявності супутньої ГЕРХ, ($M \pm m$)

Показник	Групи хворих	
	1 ГЕРХ+ (n = 29)	2 ГЕРХ- (n = 56)
ОФВ ₁ (% від должного)	82,3 ± 1,8	86,5 ± 1,4
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ (%)	78,7 ± 1,2	79,2 ± 0,6
СОШ 25-75 (% від должного)	80,6 ± 2,0	82,1 ± 1,2

5.3 Показники виразності системного запалення в організмі хворих на хронічний бронхіт та кількості мікроорганізмів в БАЗ в залежності від наявності супутньої гастроєзофагальної рефлюксної хвороби

За виразністю системного запалення в організмі хворих не було відмінностей по показниках ШОЕ та рівню фібріногену в крові ($p > 0,05$) при нормі фібріногену в крові (2,0-4,0) г / л (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Показники виразності системного запалення в організмі хворих на ХБ та кількості мікроорганізмів в БАЗ в залежності від наявності супутньої ГЕРХ, ($M \pm m$)

Показник	Групи хворих	
	1 ГЕРХ+ (n = 29)	2 ГЕРХ- (n = 56)
ШОЕ (мм / годину)	$15,7 \pm 1,8$	$16,7 \pm 1,2$
Вміст фібріногену в крові (г / л)	$3,74 \pm 0,13$	$3,94 \pm 0,11$
Кількість мікроорганізмів в БАЗ (ум. од.)	$8,21 \pm 0,70$	$7,91 \pm 0,49$

За кількістю мікроорганізмів в БАЗ, яку оцінювали за сумою логарифмів концентрації мікроорганізмів в 1 мл, вірогідної різниці також не було встановлено. Отже, наявність ГЕРХ у хворих на ХБ не впливала на перелічені показники.

5.4 Насичення киснем крові у хворих на хронічний бронхіт в залежності від наявності супутньої гастроєзофагальної рефлюксної хвороби

Серед досліджених показників була також встановлена різниця за рівнем парціального тиску кисню (P_{cO_2}) у капілярній крові: в 1 групі цей показник в середньому дорівнював ($59,3 \pm 0,3$) мм ртутного стовбчика (рт. ст.), в 2 групі – ($60,2 \pm 0,3$) мм рт. ст., $p = 0,05$, – що свідчило про нижчу насиченість крові киснем у хворих на ХБ з супутньою ГЕРХ та, імовірно, віддзеркалювало більш глибокі порушення вентиляційно-перфузійних відношень в легенях.

Висновки.

Наявність коморбідності ХБ / ГЕРХ не впливала у хворих на ХБ на показники функції зовнішнього дихання, показники бактеріального

навантаження дихальних шляхів та виразність системного запалення в організмі хворих (по показниках ШОЕ та рівню фібріногену в крові).

Важке загострення ХБ з виразним ендобронхіальним запаленням (II-III ступеня) не було асоційовано з виразним запаленням стравоходу при ГЕРХ, але наявна ГЕРХ супроводжувалась деякими особливостями перебігу ХБ: більшою частотою дистонії трахеобронхіального дерева, нижчою насиченістю крові киснем, – що могло бути обумовлено особливостями запального процесу при коморбідності та, імовірно, обумовлювати більш виразні зміни вентиляційно-перфузійних відношень в бронхолегеневій системі.

Результати досліджень даного розділу наведені в публікаціях:

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.

Застосування інтраbronхіальних 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.

Влияние ингибиторов протонной помпы на эффективность прокинетиков 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.

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.

Частота виявлення неферметуючих бактерій у хворих на хронічний бронхіт / Макарова Г. В., Авраменко А. О. // Міжнародна наукова-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.

РОЗДІЛ 6

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕНДОБРОНХІАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ МОНООКСИДУ АЗОТУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З КОМОРБІДНІСТЮ ХРОНІЧНИЙ БРОНХІТ / ГАСТРОЕЗОФАГАЛЬНА РЕФЛЮКСНА ХВОРОБА

З метою встановлення особливостей дії монооксиду азоту при коморбідності ГЕРХ / ХБ було проаналізовано динаміку мікробного навантаження нижніх дихальних шляхів хворих в залежності від наявності ГЕРХ та одержання в комплексному лікуванні ендобронхіального введення монооксиду азоту.

6.1 Динаміка мікробного навантаження нижніх дихальних шляхів хворих з коморбідністю хронічний бронхіт / гастроезофагальна рефлюксна хвороба в залежності від застосування ендобронхіального введення оксиду азоту

Було встановлено особливості впливу ендобронхіального введення монооксиду азоту на деякі показники стану хворих на загострення ХБ при наявності супутньої ГЕРХ.

Основний вплив застосованого лікування був визначений на кількість мікроорганізмів (суму логарифмів концентрації всіх мікробів), що висівались з БАЗ до та після лікування (табл. 6.1). Відмічалось вірогідне зниження кількості мікроорганізмів в БАЗ хворих на ХБ / ГЕРХ обох підгруп після лікування незалежно від застосування оксиду азоту в комплексному лікуванні хворих ($p_{1,2} < 0,05$; $p_{3,4} < 0,05$). Але при застосуванні оксиду азоту (підгрупа 1 ГЕРХ+NO+) мікробне навантаження нижніх дихальних шляхів після лікування було суттєво нижчим в підгрупі 1 ГЕРХ+NO+, ніж в підгрупі 1 ГЕРХ+NO- ($p_{2,4} < 0,05$), – що свідчило про

Таблиця 6.1

Динаміка показнику бактеріального навантаження нижніх дихальних шляхів у хворих на ХБ 1 ГЕРХ+ групи (з супутньою ГЕРХ) до та після лікування в залежності від застосування ендобронхіального введення оксиду азоту, ($M \pm m$)

Показник	Хворі на ХБ 1 групи: ХБ/ГЕРХ (n = 29)			
	підгрупа 1 ГЕРХ+NO+ (n = 13)		підгрупа 1 ГЕРХ+NO- (n = 16)	
	до лікування	після	до лікування	після
	1	2	3	4
Сума логарифмів концентрації всіх мікробів (ум. од.)	7,54 ± 0,87	0,23 ± 0,23 p _{1,2} = 0,001 p _{2,4} = 0,005	8,75 ± 1,05	2,75 ± 0,68 p _{3,4} = 0,001

Примітка. p_{1,2} (p_{3,4}) або (p_{2,4}) – показник вірогідності різниці між показниками в 1 та 2 (3 та 4) або (2 та 4) колонках.

позитивний вплив ендобронхіального введення оксиду азоту на ступінь бактеріального навантаження нижніх дихальних шляхів у хворих із загостренням ХБ.

6.2. Динаміка мікробного навантаження нижніх дихальних шляхів хворих на хронічний бронхіт без супутньої гастроєзофагальної рефлюксної хвороби в залежності від застосування ендобронхіального введення оксиду азоту

Одночасно в підгрупах хворих на ХБ без супутньої ГЕРХ (2 ГЕРХ-група) спостерігалась аналогічна картина: було відзначено зниження показнику суми логарифмів концентрації всіх мікробів у хворих 2 групи як

при застосуванні ендобронхіального введення оксиду азоту в комплексному лікуванні (2 ГЕРХ-NO+), так і без цього методу лікування (2 ГЕРХ-NO-): $p_{1,2} < 0,05$; $p_{3,4} < 0,05$ (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Динаміка показнику бактеріального навантаження нижніх дихальних шляхів у хворих на ХБ 2 ГЕРХ- групи (без супутньої ГЕРХ) до та після лікування в залежності від застосування ендобронхіального введення оксиду азоту, ($M \pm m$)

Показник	Хворі на ХБ 2 ГЕРХ- групи: ХБ (n = 56)			
	підгрупа 2 ГЕРХ-NO+ (n = 29)		підгрупа 2 ГЕРХ-NO – (n = 27)	
	до лікування	після	до лікування	після
	1	2	3	4
Сума логарифмів концентрації всіх мікробів (ум. од.)	7,62 ± 0,55	0,72 ± 0,38 $p_{1,2} = 0,001^*$ $p_{2,4} = 0,095$	8,22 ± 0,84	1,59 ± 0,35 $p_{3,4} = 0,001^*$

Примітки:

$p_{1,2}$ ($p_{3,4}$) або ($p_{2,4}$) – показник вірогідності різниці між показниками в 1 та 2 (3 та 4) або (2 та 4) колонках;

* – статистично підтвержене розходження відповідного показника в зазначених групах.

Але, на відміну від 1 групи, ступінь зниження мікробного навантаження після лікування в обох підгрупах 2 групи не відрізнялась вірогідно ($p_{2,4} = 0,095$). Отже, можливо припустити, що застосування ендобронхіальних введень оксиду азоту було найбільш ефективним в комплексному лікуванні хворих з коморбідністю ХБ/ ГЕРХ ((підгрупа 1 ГЕРХ+NO+) ($p_{2,4} = 0,005$) (див. табл. 4.3).

Таким чином, позитивна динаміка (зменшення) вмісту мікроорганізмів в нижніх дихальних шляхах хворих обох груп при додаванні ендобронхіального введення монооксиду азоту до традиційного курсу лікування хворих на ХБ була найбільш вираженою у хворих при наявності коморбідності ХБ / ГЕРХ.

Отже, застосування ендобронхіального введення оксиду азоту було більш ефективним в комплексному лікуванні хворих з коморбідністю ХБ / ГЕРХ, оскільки призводило до більш 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, $p < 0,05$.

Результати досліджень даного розділу наведені в публікаціях:

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.

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.

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

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.

Застосування інтрабронхіальних інфузій монооксиду азоту при лікуванні хворих на хронічний бронхіт з супутньою гастроєзофагальною рефлюксною хворобою / Макарова Г. В. // Актуальні проблеми клінічної та профілактичної медицини. 2020. Т. 4, № 1. С. 26–33.

Вплив інсуфляцій 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 – сьогодення та перспектива» (м. Київ, 29-30 березня 2018). С. 19-20.

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.

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.

РОЗДІЛ 7

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕНДОБРОНХІАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ МОНООКСИДУ АЗОТУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ БРОНХІТ ТА ПОКАЗАННЯ ДО ЙОГО ПРОВЕДЕННЯ

Метою даного розділу було встановлення клінічної ефективності ендобронхіального введення монооксиду азоту в комплексному лікуванні хворих на хронічний бронхіт та встановлення показань для застосування даного методу в практичній медицині.

7.1 Клінічна ефективність ендобронхіального введення монооксиду азоту

В результаті аналізу одержаних даних було встановлено позитивний вплив ендобронхіальних введень оксиду азоту на:

1) стан слизової оболонки бронхів у хворих на ХБ, а саме – на ступінь ендобронхіального запалення: застосування ендобронхіальних введень оксиду азоту в комплексному лікуванні хворих на ХБ сприяло швидкій та виразній позитивній динаміці ендобронхіального запалення в комплексній терапії хворих на 2-му – 4-му сеансах ендобронхіального введення оксиду азоту, коли частина хворих (26,2 % проти 9,3 % в контролі) у зв'язку з нормалізацією стану слизової закінчила лікування;

2) бактеріальне навантаження дихальних шляхів: застосування ендобронхіального введення монооксиду азоту призводило до статистично підтвердженої більш вираженої санації нижніх дихальних шляхів від мікроорганізмів зі зниженням інтегрального показнику сумарного логарифму концентрації мікроорганізмів 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 сапрофітних

та умовно-патогенних грампозитивних бактерій;

З) насичення крові киснем: спостерігалось 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, $p < 0,05$, та SpO_2 – на $(1,4 \pm 0,2)$ % та $(0,6 \pm 0,1)$ % відповідно, $p < 0,05$, – імовірно, за рахунок більш глибокого впливу на запальний процес та вентиляційно-перфузійні співвідношення в бронхолегеневій системі.

Позитивний ефект перелічених вище змін при спостереженні за пролікованими хворими протягом від 10 до 16 місяців підтверджувався подовженням 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 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.

Ускладнень при проведенні ендобронхіального введення оксиду азоту не було визначено.

Таким чином, додаткове включення до традиційного комплексного лікування хворих на загострення хронічного бронхіту ендобронхіального введення монооксиду азоту сприяло подовженню строків клінічної ремісії на 2,0 місяці шляхом більш глибокого впливу на запальний процес з суттєвим зменшенням бактеріального навантаження дихальних шляхів та покращенням оксигенації крові, імовірно, за рахунок покращення вентиляційно-перфузійних співвідношень в бронхолегеневій системі.

7.2 Клінічні приклади застосування ендобронхіального введення монооксиду азоту в комплексному лікуванні хворих на хронічний бронхіт

Ми прагнули за допомогою санаційних бронхофіброскопій домогтися ендоскопічної картини 0-1 ступеня інтенсивності запалення, коли спостерігається слизова рожева з незначною або помірною гіперемією, що простежується, можливо нечіткий судинний малюнок, відсутність або незначний набряк слизової оболонки, невелика або помірна кількість серозно слизового і слизового секрету.

Санаційні бронхофіброскопії в поєднанні з оксид азоту-терапією були виконані 42 хворим (основна група), у яких під час бронхоскопії був діагностований дифузний бронхіт II або III ступеня інтенсивності запалення.

Цим хворим виконували 4-5 санаційних бронхоскопій на курс лікування з введенням в бронхіальне дерево 60-80 мл сануючого розчину. Закінчували кожен санаційну бронхоскопію ендобронхіальним введенням оксиду азоту протягом 1 хвилини. Після першої лікувальної бронхоскопії більшість хворих відзначали поліпшення стану: зменшувалися задишка, кашель, легше і в більшій кількості відходила мокрота. Санаційні бронхоскопії виконували через день, не збільшуючи інтервали між санаціями, щоб не знижувалася ефективність лікування.

Показанням до закінчення санаційних бронхоскопій служило поліпшення стану хворих (зменшення або зникнення задишки, нормалізація температури, ослаблення або припинення кашлю), а також позитивна динаміка ендоскопічної картини – зменшення або зникнення гіперемії і набряку слизової оболонки бронхів, зменшення кількості секрету (останній мав переважно слизовий характер).

Наводимо приклади застосування хворим на ХБ комплексного лікування з застосуванням ендобронхіальних введень монооксиду азоту.

Приклад 1:

хвора на хронічний бронхіт, в комплексному лікуванні якої використовувались ендобронхіальні санації оксиду азоту (1 група).

Хвора М., жінка, 70 років. Госпіталізація з приводу загострення хронічного бронхіту з 03.10.2018 р. по 19.10.2018 р.

Діагноз: хронічний бронхіт, фаза загострення, дифузний пневмосклероз (з переважанням в S4-S5 обох легень), легенева недостатність (ЛН) I ступеня.

Супутні захворювання: ішемічна хвороба серця (ІХС): стабільна

стенокардія, 3 функціональний клас; атеросклеротичний кардіосклероз; атеросклероз вінцевих судин, аорти; гіпертонічна хвороба 2 ступеня, ризик 3; гіпертрофія лівого шлуночка; гіпертригліцеридемія, серцева недостатність (СН) 2А ступеня із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (фракція викиду – 63 %); хронічний калькульозний холецистит, хронічний панкреатит.

При надходженні пред'являла *скарги* на напади кашлю із слизовою і слизово-гнійною мокротою, загальну слабкість, пітливість.

Анамнез захворювання. Данне загострення спостерігала протягом тижня, коли на один день піднялась температура до 37,6 ° С, боліло горло, з'явився кашель. Приймала амізон, відхаркуючі засоби, – але стан погіршувався, кашель посилювався, кількість мокротиння зростала зі збільшенням його гнійного характеру.

Страждає на хронічний бронхіт більше 10 років, двічі на рік відмічає загострення хвороби з погіршенням самопочуття на 1,0-1,5 місяці, що, найчастіше, пов'язано з гострою респіраторною інфекцією. Лікується в стаціонарі 1–2 рази на рік. Шкідливих звичок не має.

Данні фізикального обстеження. Загальний стан пацієнтки при поступленні задовільний. В свідомості, адекватна. Нормальної статури, тілобудова нормостенічна. харчування задовільне. Шкірні покриви чисті, звичайного кольору, підвищеної вологості. Периферичні лімфовузли не збільшені. Прояви геморагічного синдрому відсутні. Щитоподібна залоза не збільшена. Суглоби не змінені, не болючі, рухи в повному обсязі. Деформації суглобів немає. Пульс на arteria dorsales pedis, arteria tibialis posterior визначається, задовільних якостей. Периферичних набряків немає. Зів чистий. Грудна клітина нормальної конфігурації. Частота дихання 16 за 1 хвилину. Перкуторно – легеневий звук на всьому протязі легень. Аускультативно вислуховується везикулярне дихання з жорстким відтінком на всьому протязі, в нижніх відділах послаблене, там же – середньопухирчасті вологі хрипи в невеликій кількості. Пульс симетричний

на обох руках, ритмічний, задовільного наповнення. Частота серцевих скорочень 82 ударів за 1 хвилину; артеріальний тиск – 110/70 мм рт. ст. Тони серця приглушені, ритмічні. Язик вологий, рожевий. Живіт звичайної конфігурації, м'який, чутливий при пальпації по ходу кишечника. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги, край її круглий, звичайної щільності. Селезінка не збільшена. Жовчно міхурові симптоми негативні. Підшлункова залоза не доступна пальпації. Нирки не пальпуються. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Фізіологічні відправлення без особливостей.

Рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини.

Легеневі поля прозорі, без інфільтративних та вогнищевизх утворень. Ознаки неравномірного пневмосклерозу, переважно в S4-S5 з обох боків. Корені легень ущільнені, структурні.

На *електрокардіограмі*: ритм синусовий, 75 ударов за хвилину, горизонтальне положення електричної осі серця. Помірні дифузні зміни в міокарді.

Функція зовнішнього дихання до лікування: форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) – 76,0 %; життєва ємність легень на вдосі (ЖЄЛвд) 73,7 %; обсяг форсованого видиху на 1-й секундї (ОФВ₁) 87,9 %; відношення ОФВ₁/ФЖЄЛ – 115,7 %; пікова швидкість видиху (ПШВ) 88,6 %; максимальна об'ємна швидкість повітря в момент видиху 25 % ФЖЄЛ (МОШ25) – 88,4 %; максимальна об'ємна швидкість повітря в момент видиху 50 % ФЖЄЛ (МОШ50) – 109,6 %; максимальна об'ємна швидкість повітря в момент видиху 75 % ФЖЄЛ (МОШ75) – 115,7%; середня об'ємна швидкість форсованого видиху за певний період вимірювання від 25 % до 75 % ФЖЄЛ (СОШ25-75) – 100,6 %.

Отже, до лікування серед показників ФЗД визначалось невелике зменшення рівня ФЖЄЛ без зміни співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ, – що свідчило про відсутність у хворої хронічного обструктивного захворювання легень з наявністю невеликих рестриктивних порушень ФЗД.

Функція зовнішнього дихання після лікування: ФЖЄЛ – 89,7 %; ЖЄЛвд – 63,5%; ОФВ₁ – 98,6 %; ОФВ₁/ФЖЄЛ – 106,9 %; ПОШ – 80,7 %; МОШ25 – 79,7 %; МОШ50 – 106,0 %; МОШ75 – 109,9 %; СОШ25-75 – 92,2 %.

Отже, за час лікування значно збільшились основні показники ФЗД: ФЖЄЛ – з 76 % до 90 %, ОФВ₁ – з 88 % до 99 %, – що свідчило про покращення дихання хворої в зв'язку зі зменшенням запального ендобронхіту та кількості мокротиння.

Насичення крові киснем до лікування: РсО₂ – 61 мм рт. ст. (в групі здорових – 62,1 ± 0,5), SpO₂ – 98 % (в нормі – у межах 95 % -100 %).

Отже, у хворої до лікування не відмічалось порушень насичення крові киснем.

Насичення крові киснем після лікування: РсО₂ після лікування зросло до 63 мм рт. ст., SpO₂ після лікування 99 %.

Тиск в легеневій артерії до лікування – 36 мм рт.ст. (умовна норма – менше за 30 мм рт.ст.).

Це могло свідчити про невеликий підйом рівня тиску в легеневій артерії у хворої.

Тиск в легеневій артерії після лікування зменшився до 32 мм рт.ст.

Отже, за час лікування збільшилось насичення крові киснем та знизився тиск в легеневій артерії, – що віддзеркалювало покращення вентиляційно-перфузійних співвідношень в легенях.

Лабораторні дослідження до лікування:

– *загальний аналіз крові:* гемоглобін – 137 г/л, еритроцити – $4,3 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити – 254×10^9 /л, лейкоцити – $9,4 \times 10^9$ /л, палочкоядері нейтрофіли – 3 %, сегментоядерні нейтрофіли – 66 %, еозинофіли – 3 %, базофіли – 2 %, лімфоцити – 23 %, моноцити – 3 %; ШОЕ – 12 мм/год.

– *сироваткові імуноглобуліни:* IgA – 1,76 г/л (норма – (1,88 ± 0,38) г/л), IgG – 11,86 г/л (норма – (11,48 ± 0,51) г/л), IgM – 1,73 г/л (норма – (1,15 ± 0,08) г/л).

Отже, в загальному аналізі крові суттєвих порушень не визначалось.

Серед імуноглобулінів крові було відмічено підйом рівня IgM, який віддзеркалював реакцію організму на загострення бронхіту, без суттєвих змін рівней IgA та IgG, які, в основному можуть підвищуватись у більш віддалених строках після перенесеного загострення хронічного захворювання.

Лабораторні дослідження після лікування:

– *загальний аналіз крові:* гемоглобін – 143 г/л, еритроцити – $4,6 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити – 168×10^9 /л, лейкоцити – $6,6 \times 10^9$ /л, палочкоядері нейтрофіли – 2 %, сегментоядерні нейтрофіли – 66 %, еозинофіли – 2 %, базофіли – 1 %, лімфоцити – 25 %, моноцити – 4 %; ШОЕ – 11 мм/год.

– *сироваткові імуноглобуліни:* IgA – 1,81 г/л (норма – $(1,88 \pm 0,38)$ г/л), IgG – 10,47 г/л (норма – $(11,48 \pm 0,51)$ г/л), IgM – 1,79 г/л (норма – $(1,15 \pm 0,08)$ г/л).

Отже, відмічалось зниження кількості лейкоцитів в крові, – що, імовірно, відображує зменшення запальних змін в організмі, – зі зниженням рівня IgG в крові декілька нижче норми, що може бути свідченням вторинної імунологічної недостатності.

Хворій призначено комплексне лікування:

– *медикаментозне:* левофлоксацин (внутрішньовенно) по 500 мг 2 рази на добу на протязі 7 днів, а також внутрішньовенно: дексаметазон 4 мг № 7, еуфілін 2,4 % – 5 мл № 7, хлористий калій 4 % – 5 мл № 7, сірчаноокисла магnezія 25 % – 5 мл № 7; в таблетках: відхаркуючи лазолван по 30 мг 2 рази в день та бронхофіт-чай по 100 мл 2 рази в день, а також контролок 20 мг на ніч, відвар насіння льону 60 мл 2рази на добу;

– *бронхологічне;*

– *з наступним включенням до бронхологічного лікування NO-терапії.*

Бронхологічне дослідження.

Під час першої діагностично-лікувальної бронхоскопії спостерігалась наступна ендоскопічна картина: слизова оболонка бронхів виражено гіперемована, набрякла, судинний малюнок нерівномірно підсилений, гирла

дольових, сегментарних і субсегментарних бронхів звужені за рахунок набряку слизової; шпори бронхів 1-5 порядків розширені; в просвіті бронхів визначався гнійний секрет у великій кількості, з ніжньозональних бронхів секрет виділявся тяжами.

Бронхологічний діагноз: дифузний бронхіт II ступеня інтенсивності запалення. Це стало показанням для курсу санаційних бронхоскопій з включенням до лікування НО-терапії з першої бронхоскопії.

Основними завданнями санаційних бронхоскопій було: вплив на характер секрету слизових залоз, поліпшення дренажної функції бронхів за рахунок видалення секрету, поліпшення мукоциліарного кліренсу, проведення протизапальної терапії, вплив на мікрофлору бронхів.

Під час діагностично-лікувальної фібробронхоскопії був взятий бронхіальний змив для бактеріологічного посіву на поживні середовища та визначення чутливості флори до антибіотиків, а також на клінічний аналіз і мікобактерії туберкульозу, атипові клітини (за допомогою довгого катетера, проведений через робочий канал бронхофіброскопа в ніжньозональні бронхи, з яких надходило найбільшу кількість секрету, ввели фізіологічний розчин в кількості 20 мл з аспірацією за допомогою електровідсмоктувача в стерильний флакон).

У даної пацієнтки, в зв'язку з наявністю великої кількості в бронхах гнійного в'язкого секрету, а в ніжньо-зональних бронхах – у вигляду зліпків, – на санацію під час першої діагностично-лікувальної бронхоскопії було витрачено всього 60 мл сануючої суміші.

Після закінчення санаційних маніпуляцій бронхіального дерева сануючої сумішшю проводили ендобронхіальне введення оксиду азоту по біопсійному каналу ендоскопу в мінімальному режимі протягом 1 хвилини (зліва та справа по ½ хвилини).

Ендобронхіальне введення оксиду азоту пацієнтка перенесла добре, будь-яких дискомфортов, кашлю не було. Було заплановано лікування НО-терапією: всього 4 сеансу на курс лікування у даної хворої.

На 2-й *бронхоскопії* (яка проводилась через день після першої бронхоскопії) була відзначена виражена позитивна динаміка: слизова дифузно помірно гіперемована, виразність гіперемії зменшилась, набряк слизової також значно менше, судинний малюнок проглядається більш рівномірно, характер секрету менш гнійний, він став серозно-слизового і слизового характеру, менш в'язкий, його кількість зменшилась до помірної кількості, найбільше виділення – з нижньозональних бронхів, з рідкісними поодинокими тяжами. Така ендобронхіальна картина відповідала I-II ступеню запалення. Проведено санацію з використанням 40 мл сануючої суміші з наступною аспірацією, після чого проведено ендобронхіальне введення оксиду азоту по біопсійному каналу ендоскопу протягом 1 хвилини (зліва та справа по $\frac{1}{2}$ хвилини). Ендобронхіальне введення оксиду азоту пацієнтка перенесла добре.

На 3-й *бронхоскопії* (яка проводилась через день після другої бронхоскопії) продовжували визначатись подальші позитивні зміни: слизова дифузно рожева, зони гіперемії відсутні, судинний малюнок вже проглядається чітко, рівномірно, секрет серозно-слизового і слизового характеру в невеликій кількості, рідкий, гнійний характер не визначається. Ендобронхіальна картина відповідала I ступеню запалення. Проведено санацію з використанням до 40 мл сануючої суміші з наступною аспірацією, після чого проведено ендобронхіальне введення оксиду азоту по біопсійному каналу ендоскопу протягом 1 хвилини (зліва та справа по $\frac{1}{2}$ хвилини). Ендобронхіальне введення оксиду азоту пацієнтка перенесла добре.

Ендоскопічно на 4-й *санаційній бронхофіброскопії* (яка проводилась через 2 дні після третьої бронхоскопії) також продовжують визначатись подальші позитивні зміни: слизова дифузно рожева з незначною осередковою гіперемією, судинний малюнок проглядається рівномірно, секрет серозно-слизового характеру в невеликій кількості, рідкий, – що відповідало 0-I ступіню інтенсивності запалення. Проведено санацію з використанням 20 мл

сануючої суміші з наступною аспірацією (змив відправлений на бактеріологічне дослідження), після чого проведено ендобронхіальне введення оксиду азоту протягом 1 хвилини (зліва та справа по ½ хвилини).

Таким чином, хворій було проведено 4 санаційних бронхоскопії з введенням в бронхіальне дерево при кожній санаційній фібробронхоскопії 60-40 мл сануючого розчину з закінченням кожної бронхоскопії ендобронхіальним введенням оксиду азоту протягом 1 хвилини.

Було прийнято рішення про зупинення курсу санаційних фібробронхоскопій та ендобронхіальних введень оксиду азоту у зв'язку з задовільним станом слизової бронхів.

Результати мікробіологічного дослідження бронхо-альвеолярного змиву (БАЗ).

БАЗ, одержаний при 1-й бронхоскопії: мікробне число Streptococcus viridans – 10^5 КУО / мл, Staphylococcus epidermidis – 10^4 КУО / мл (сумарний логарифм концентрації бактерій у бронхоальвеолярному змиві після лікування – 9). Атипові клітини і бацили Коха не були виявлені.

БАЗ, одержаний при 4-й бронхоскопії: мікробне число Streptococcus viridans – 10^3 КУО / мл (сумарний логарифм концентрації бактерій у бронхоальвеолярному змиві після лікування – 3).

Отже, сумарний логарифм концентрації бактерій у бронхоальвеолярному змиві після лікування, який характеризує бактеріальне навантаження нижніх дихальних шляхів, за час лікування значно знизився.

Після лікування.

Самопочуття пацієнтки значно покращилося: задишка і кашель не турбували, температура тіла нормалізувалася, ходьбу і побутові навантаження переносила добре.

Данні фізикального обстеження. Загальний стан пацієнтки задовільний. Частота дихання 16 за 1 хвилину. Перкуторно – легеневиий звук на всьому протязі легень. Аускультативно вислуховується везикулярне дихання на всьому протязі легень, хрипи не прослуховуються. Пульс

симетричний на обох руках, ритмічний, задовільного наповнення. Частота серцевих скорочень 67 ударів за 1 хвилину; артеріальний тиск – 120/70 мм рт. ст. Тони серця приглушені, ритмічні. Язик вологий, рожевий. Живіт звичайної конфігурації, м'який. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги, край її круглий, звичайної щільності. Селезінка не збільшена. Жовчно-міхурові симптоми негативні. Підшлункова залоза недоступна пальпації. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Фізіологічні відправлення без особливостей. Периферичних набряків немає.

Отже, покращилась аускультативна картина в легенях (зникли хрипи), нормалізовалась (зменшилась) частота серцевих скорочень, – що відповідало суб'єктивному стану хворої.

Результати спостереження після лікування. За 2-річний період до проведення вищезазначеного курсу лікування (з 2015 р. по 2017 р.) загострення хронічного бронхіту з госпіталізацією у хворої спостерігались 2 рази на рік. Після описаного комплексного курсу лікування із застосуванням ендобронхіального введення монооксиду азоту при спостереженні майже протягом двох років після даної госпіталізації (з 20.10.2018 р. по 09.08.2020 р.) загострень хронічного бронхіту не було.

Таким чином, проведений курс комплексного лікування із застосуванням ендобронхіального введення монооксиду азоту сприяв вираженому покращенню стану хворої з важким загостренням ХБ на фоні супутніх захворювань серцево-судинної та шлунково-кишкової систем, з покращенням аускультативної картини в легенях, нормалізацією серцевої частоти серцевих скорочень, з виразним покращенням стану слизової бронхів вже на 2-й бронхоскопії, з суттєвим зменшенням бактеріального навантаження нижніх дихальних шляхів, покращенням показників ФЗД, збільшенням насичення крові киснем та зниженням тиску в легеневій артерії, – що віддзеркалювало покращення вентиляційно-перфузійних співвідношень в легенях, зменшенням запальних змін в крові. Такий курс лікування при подальшому спостереженні за хворою сприяв зменшенню

щорічної кількості загострень хронічного бронхіту.

Приклад 2:

хвора на хронічний бронхіт, в комплексному лікуванні якої не використовувались ендобронхіальні санації оксиду азоту (2 група).

Хвора І., жінка, 70 років. Госпіталізація з приводу загострення хронічного бронхіту з 22.03.2017 р. по 07.04.2017 р.

Діагноз: хронічний бронхіт, фаза загострення, дифузний пневмосклероз (з переважанням в нижніх відділах обох легень), ЛН І ступеня.

Супутні захворювання: ІХС: стенокардія напруги, 2 функціональний клас; гіпертонічна хвороба 2 ступеня, ризик 4; гіперліпідемія, СН 2А ступеня із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (фракція викиду – 62 %); цукровий діабет 2 тип, легкий перебіг, стадія компенсації; поширений остеохондроз хребта.

При надходженні пред'являла **скарги** на напади кашлю із гнійною в'язкою мокротою, задишку змішаного характеру при ходьбі, іноді – підвищення температури тіла до 37,6° С, нездужання, слабкість, пітливість.

Анамнез захворювання. Данне загострення почалось тиждень тому, коли піднялась температура до 37,8° С, з'явився кашель з невеликою кількістю мокроти, що трудно відходить, першіння і біль в горлі, що пов'язувала з переохолодженням, задишка при невеликому навантаженні. Приймала солпадеін по 1 таблетці при підвищенні температури тіла, а також гербіон-сироп.

Спостерігається з приводу хронічного бронхіту протягом 15-20 років, двічі на рік – загострення захворювання з тривалим сильним кашлем протягом 1,0-1,5 місяців, що, найчастіше, пов'язано з гострою респіраторною інфекцією. Лікується амбулаторно, іноді – в стаціонарі. Не палить.

Данні фізикального обстеження. Загальний стан пацієнтки при

поступленні задовільний. В свідомості, адекватна. Нормальної статури, тілобудова гіперстенічна, харчування підвищене. Шкірні покриви чисті, звичайного кольору, підвищеної вологості. Периферичні лімфовузли не збільшені. Прояви геморагічного синдрому відсутні. Щитоподібна залоза візуально не збільшена. Суглоби не змінені, не болючі, рухи в повному обсязі. Деформації суглобів немає. Пульс на arteria dorsales pedis, arteria tibialis posterior визначається, задовільних якостей. Периферичних набряків немає. Зів чистий. Грудна клітина нормальної конфігурації. Частота дихання 18 за 1 хвилину. Перкуторно – легеневиий звук на всьому протязі легень. Аускультативно вислуховується везикулярне дихання на всьому протязі, в нижніх відділах послаблене, там же – різнокаліберні вологі хрипи в невеликій кількості. Пульс симетричний на обох руках, ритмічний, задовільного наповнення. Частота серцевих скорочень 82 ударів за 1 хвилину; артеріальний тиск – 140/80 мм рт. ст. Тони серця приглушені, ритмічні. Язик вологий, рожевий, обкладений у кореня белесоватим нальотом. Живіт звичайної конфігурації, м'який, чутливий при пальпації в лівих відділах товстого кишечника. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги, край її круглий, звичайної щільності. Селезінка не збільшена. Жовчно міхурові симптоми негативні. Підшлункова залоза не доступна пальпації. Нирки не пальпуються. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Фізіологічні відправлення без особливостей.

Рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини.

Легеневі поля прозорі, без інфільтративних та вогнищевизх утворень. Ознаки пневмосклерозу в базальних відділах обох легень. Корені легень ущільнені, структурні.

На *електрокардіограмі*: ритм синусовий, синусова тахікардія, 89 ударов за хвилину, електрична вісь серця нормальна, гіпертрофія лівого шлуночка. Дифузні зміни в міокарді.

Функція зовнішнього дихання до лікування: ФЖЄЛ – 89,3 %; ЖЄЛвд – 81,8%; ОФВ₁ – 88,0 %; ОФВ₁/ФЖЄЛ – 100,4 %; ПОШ – 91,1 %; МОШ25 –

89,3 %; МОШ50 – 76,2 %; МОШ75 – 60,4 %; СОШ25-75 – 79,0 %.

Отже, до лікування серед показників ФЗД відхилень показників від нормального рівня не спостерігалось.

Функція зовнішнього дихання після лікування: ФЖЄЛ – 93,1 %; ЖЄЛвд – 81,9%; ОФВ₁ – 92,7 %; ОФВ₁/ФЖЄЛ – 99,1 %; ПОШ – 95,6 %; МОШ25 – 94,1 %; МОШ50 – 94,4 %; МОШ75 – 67,2 %; СОШ25-75 – 84,0 %.

Отже, за час лікування незначно збільшились основні показники ФЗД: ФЖЄЛ – з 89 % до 93 %, ОФВ₁ – з 88 % до 93 %, – що свідчило про покращення дихання хворої в зв'язку зі зменшенням запального ендобронхіту та кількості мокротиння.

Насичення крові киснем до лікування: РсО₂ – 59 мм рт. ст. (в групі здорових – 62,1 ± 0,5), SpO₂ – 95 % (в нормі – у межах 95 % -100 %).

Отже, у хворої до лікування насичення капілярної крові (РсО₂) мало тенденцію до зниження на фоні нормального рівня SpO₂.

Насичення крові киснем після лікування: РсО₂ після лікування незначно зросло до 60 мм рт. ст., SpO₂ після лікування – до 98 %.

Тиск в легеневій артерії до лікування – 27 мм рт.ст. (умовна норма – менше за 30 мм рт.ст.), тобто був у межах норми.

Тиск в легеневій артерії після лікування майже не змінився та складав 26 мм рт.ст.

Отже, за час лікування насичення крові киснем незначно зросло без змін тиску в легеневій артерії.

Лабораторні дослідження до лікування:

– *загальний аналіз крові:* гемоглобін – 132 г/л, еритроцити – $4,9 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити – 299×10^9 /л, лейкоцити – $5,8 \times 10^9$ /л, палочкоядері нейтрофіли – 5 %, сегментоядерні нейтрофіли – 60 %, еозинофіли – 0,5 %, базофіли – 0,5 %, лімфоцити – 29 %, моноцити – 5 %; ШОЕ – 35 мм/год.

– *сироваткові імуноглобуліни:* IgA – 1,50 г/л (норма – (1,88 ± 0,38) г/л), IgG – 8,84 г/л (норма – (11,48 ± 0,51) г/л), IgM – 1,10 г/л (норма – (1,15 ± 0,08) г/л).

Отже, в загальному аналізі крові суттєвих порушень не визначалось. Було значно підвищену ШОЄ, що відображало наявність запальних змін в організмі. Серед імуноглобулінів крові було відмічено невелике зниження рівней всіх досліджених імуноглобулінів, що могло свідчити про наявність у хворої імунологічних ознак вторинної імунної недостатності.

Лабораторні дослідження після лікування:

– *загальний аналіз крові:* гемоглобін – 129 г/л, еритроцити – $4,9 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити – 291×10^9 /л, лейкоцити – $4,9 \times 10^9$ /л, палочкоядері нейтрофіли – 2,5 %, сегментоядерні нейтрофіли – 66 %, еозинофіли – 3 %, базофіли – 0,5 %, лімфоцити – 24 %, моноцити – 4 %; ШОЕ – 22 мм/год.

– *сироваткові імуноглобуліни:* IgA – 2,23 г/л (норма – $(1,88 \pm 0,38)$ г/л), IgG – 8,13 г/л (норма – $(11,48 \pm 0,51)$ г/л), IgM – 1,56 г/л (норма – $(1,15 \pm 0,08)$ г/л).

Отже, відмічалось зниження ШОЕ, – що відображує зменшення запальних змін в організмі, – зі зростанням рівней IgA та IgM в крові, що можна трактувати як часткове відновлення імунної системи.

Хворій призначено комплексне лікування:

– *медикаментозне:* левофлоксацин (внутрішньовенно) по 500 мг 2 рази на добу на протязі 7 днів, а також внутрішньовенно: дексаметазон 4 мг № 7, еуфілін 2,4 % – 5 мл № 7, хлористий калій 4 % – 5 мл № 7, сірчанокисла магнезія 25 % – 5 мл № 7; в таблетках: відхаркуючи лазолван по 30 мг 2 рази в день та бронхофіт-чай по 100 мл 2 рази в день, а також відвар насіння льону 60 мл 2рази на добу;

– *бронхологічне* – з санаціями трахеобронхіального дерева.

Бронхологічне дослідження.

Під час *першої діагностично-лікувальної бронхоскопії* спостерігалась наступна *ендоскопічна картина*: слизова оболонка бронхів виражено гіперемована, набрякла, судинний малюнок не простежувався, гирла сегментарних і субсегментарних бронхів звужені за рахунок набряку слизової оболонки, шпори їх розширені і кільця деформовані, міжкільцеві

проміжки згладжені. Секрет рясний, гнійного характеру в помірній кількості, в ніжньо-зональних бронхах – у вигляді зліпків.

Бронхологічний діагноз: дифузний бронхіт II ступеня інтенсивності запалення. Це стало показанням для курсу санаційних бронхоскопій.

Основними завданнями санаційних бронхоскопій було: відновлення дренажної функції бронхів за рахунок видалення секрету з слизової трахеобронхіального дерева за допомогою електровідсмоктувача для поліпшення мукоциліарного кліренсу, вплив на мікрофлору бронхів за рахунок введення сануючого розчину з аспірацією вмісту трахеобронхіального дерева до чистої слизової.

Під час діагностично-лікувальної фібробронхоскопії був взятий бронхіальний змив для мікроскопічного, бактеріологічного дослідження (за допомогою довгого катетера, проведений через робочий канал бронхофіброскопа в ніжньо-зональні бронхи, з яких надходило найбільшу кількість секрету, ввели фізіологічний розчин в кількості 20 мл з аспірацією за допомогою електровідсмоктувача в стерильний флакон) з подальшою санацією.

У даної пацієнтки, в зв'язку з наявністю великої кількості в бронхах гнійного в'язкого по консистенції секрету, а в ніжньо-зональних бронхах – у вигляді зліпків, – на санацію під час першої діагностично-лікувальної бронхоскопії було витрачено всього 60 мл сануючої суміші.

Бронхіальну санацію пацієнтка перенесла добре. Було заплановано проведення подальших лікувальних бронхоскопій.

На 2-й бронхоскопії (яка проводилась через день після першої бронхоскопії) була відзначена деяка позитивна динаміка: слизова дифузно помірно гіперемована, виразність гіперемії та набряк слизової декілька зменшились, судинний малюнок почав диференциуватись, нерівномірно посилений, характер секрету менш гнійний, він став слизового-гнійного характеру, менш в'язкий, його кількість зменшилась до помірної кількості, найбільше виділення в'язкого секрету – з ніжньо-зональних бронхів. Така

ендобронхіальна картина відповідала II ступеню запалення. Проведено санацію з використанням 40 мл сануючої суміші з наступною аспірацією. Ендобронхіальну санацію пацієнтка перенесла добре.

На 3-й *бронхоскопії* (яка проводилась через день після другої бронхоскопії) продовжували визначатись подальші позитивні зміни, але залишався набряк слизової, її гіперемія, нерівномірний судинний малюнок, секрет слизового характеру в помірній кількості. Ендобронхіальна картина відповідала I-II ступеню запалення. Проведено санацію з використанням до 40 мл сануючої суміші з наступною аспірацією. Ендобронхіальну санацію пацієнтка перенесла добре.

Ендоскопічно на 4-й *санаційній бронхофіброскопії* (яка проводилась через 2 дні після третьої бронхоскопії) також продовжують визначатись подальші позитивні зміни, але зберігався незначний набряк слизової і помірна кількість слизового секрету, залишалася дифузна незначна гіперемія, посилення та нечіткість судинного малюнка, секрет серозно-слизового характеру в помірній кількості, – що відповідало першому ступіню інтенсивності запалення. Проведено санацію з використанням 20 мл сануючої суміші з наступною аспірацією (змив відправлений на бактеріологічне дослідження).

Таким чином, хворій було проведено 4 санаційних бронхоскопії з введенням в бронхіальне дерево при кожній санаційній фібробронхоскопії 60-40 мл сануючого розчину. Ендоскопічно на 4-й санаційній бронхофіброскопії була досягнута перша ступінь інтенсивності запалення зі зберіганням помірної гіперемії слизової оболонки, змазаністю судинного малюнку, з незначним набряком слизової і помірною кількістю слизового секрету.

Результати мікробіологічного дослідження БАЗ.

БАЗ, одержаний при 1-й бронхоскопії: мікробне число *Staphylococcus aureus* – 10^5 КУО / мл, *Staphylococcus epidermidis* – 10^3 КУО / мл, *Streptococcus beta-haemoliticus* – 10^5 КУО / мл, (сумарний логарифм

концентрації бактерій у бронхоальвеолярному змиві після лікування – 13). Атипові клітини і бацили Коха не були виявлені.

БАЗ, одержаний при 4-й бронхоскопії: мікрофлори не висіяно (сумарний логарифм концентрації бактерій у бронхоальвеолярному змиві після лікування – 0).

Отже, сумарний логарифм концентрації бактерій у бронхоальвеолярному змиві після лікування, який характеризує бактеріальне навантаження нижніх дихальних шляхів, за час лікування значно знизився.

Після лікування.

Самопочуття пацієнти покращилося: кашель зрідка вранці зі слизової мокротою в невеликій кількості, температура тіла нормалізувалася, задишка турбувала тільки при ходьбі.

Данні фізикального обстеження. Загальний стан пацієнтки задовільний. Частота дихання 18 за 1 хвилину. Перкуторно – легеневиий звук на всьому протязі легень. Аускультативно вислуховується везикулярне дихання на всьому протязі легень, хрипи не прослуховуються. Пульс симетричний на обох руках, ритмічний, задовільного наповнення. Частота серцевих скорочень 72 ударів за 1 хвилину; артеріальний тиск – 120/80 мм рт. ст. Тони серця приглушені, ритмічні. Язик вологий, рожевий. Живіт звичайної конфігурації, м'який. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги, край її круглий, звичайної щільності. Селезінка не збільшена. Жовчно міхурові симптоми негативні. Підшлункова залоза недоступна пальпації. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Фізіологічні відправлення без особливостей. Переферичних набряків немає.

Отже, покращилась аускультативна картина в легенях (зникли хрипи), нормалізовався артеріальний тиск,— що відповідало покращенню суб'єктивного стану хворої.

Результати спостереження після лікування. За 3-річний період до проведення вищезазначеного курсу лікування (з 2015 р. по 2017 р.) загострення хронічного бронхіту з госпіталізацією у хворої спостерігались 2

рази на рік. Після описаного комплексного курсу лікування при спостереженні протягом двох років після даної госпіталізації (з 23.03.2017 р. по 07.04.2019 р.) спостерігалось 3 загострення хронічного бронхіту: у жовтні і листопаді 2018 року, січні 2019 року.

Таким чином, проведений курс традиційного комплексного лікування хворої з важким загостренням хронічного бронхіту сприяв вираженому покращенню стану хворої на фоні супутніх захворювань серцево-судинної та цукрового діабету 2 типу, з покращенням аускультативної картини в легенях, нормалізацією тиску, зі значним покращенням стану слизової бронхів на 4-й бронхоскопії, з суттєвим зменшенням бактеріального навантаження нижніх дихальних шляхів, невеликим покращенням показників ФЗД та деяким збільшенням насичення крові киснем, зменшенням ШОЕ в крові. Але при подальшому спостереженні за хворої визначалось 1-2 загострення хронічного бронхіту на рік.

Приклад 3:

хворий на хронічний бронхіт із супутньою ГЕРХ, в комплексному лікуванні якого використовувались ендобронхіальні санації оксиду азоту (1 ГЕРХ+NO+ група).

Хворий І., чоловік, 67 років. Госпіталізація з приводу загострення хронічного бронхіту з 07.02.2018 р. по 23.02.2018 р.

Діагноз: хронічний бронхіт, фаза загострення, дифузний пневмосклероз (з переважанням в нижніх відділах обох легень), ЛН І ступеня.

Супутні захворювання: ІХС, атеросклеротичний кардіосклероз, атеросклероз вінцевих судин, аорти; гіпертонічна хвороба 2 ступеня, ризик 4; гіпертрофія лівого шлуночка; гіпертригліцеридемія, СН 1 ступеня із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (фракція викиду – 56 %); аутоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз в стадії медикаментозної компенсації; цукровий діабет 2 типу, стадія субкомпенсації;

гастроезофагальна рефлюксна хвороба, рефлюкс езафагит; хронічний панкреатит; дивертикулярна хвороба товстої кишки; остеохондроз поперекового відділу хребта (сегменти L4-L5, L5-S1) з міотонічним синдромом.

При надходженні пред'являв *скарги* на кашель із гнійною мокротою, задишку при ходьбі, загальну слабкість, пітливість.

Анамнез захворювання. Данне загострення спостерігає протягом 10 днів, коли піднялась температура до 38^о С, боліло горло, з'явився кашель. Приймав відхаркуючі засоби, – але стан погіршувався, кашель посилювався, кількість мокротиння зростала зі збільшенням його гнійного характеру.

Страждає на хронічний бронхіт більше 15 років, двічі на рік погіршення самопочуття на 1,0-1,5 місяці, що, найчастіше, пов'язано з гострою респіраторною інфекцією. Лікується амбулаторно і в стаціонарі 2 рази на рік. Курить близько 50-ти років приблизно по одній пачці в день.

Данні фізикального обстеження. Загальний стан пацієнта при поступленні відносно задовільний. В свідомості, адекватний. Тілобудова нормостенічна, харчування задовільне. Шкірні покриви чисті, звичайного кольору, підвищеної вологості. Периферичні лімфовузли не збільшені. Прояви геморагічного синдрому відсутні. Щитоподібна залоза не збільшена. Суглоби не змінені, не болючі, рухи в повному обсязі. Деформації суглобів немає. Пульс на arteria dorsales pedis, arteria tibialis posterior визначається, задовільних якостей. Периферичних набряків немає. Зів чистий. Грудна клітина нормальної конфігурації. Частота дихання 18 за 1 хвилину. Перкуторно легеневиий звук на всьому протязі легень. Аускультативно вислуховується везикулярне дихання з жорстким відтінком на всьому протязі, в нижніх відділах середньопузирчати вологі хрипи. Пульс симетричний на обох руках, ритмічний, задовільного наповнення. Частота серцевих скорочень 90 ударів за 1 хвилину; артеріальний тиск – 130/70 мм рт. ст. Тони серця приглушені, ритмічні. Язик вологий, рожевий. Живіт звичайної конфігурації, м'який, чутливий при пальпації по ходу кишечника.

Печінка не виступає з-під краю реберної дуги, край її круглий, звичайної щільності. Селезінка не збільшена. Жовчно-міхурові симптоми негативні. Підшлункова залоза недоступна пальпації. Нирки не пальпуються. С-м Пастернацького негативний з обох боків. Фізіологічні відправлення без особливостей.

Рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини.

Легеневі поля прозорі, без інфільтративних та вогнищевизх утворень. Посилення бронхіального малюнка. Ознаки неравномірного пневмосклерозу в базальних відділах. Корені легень ущільнені, структурні.

На *електрокардіограмі*: ритм синусовий, прискорений, 96 ударов за хвилину, напівгоризонтальна позиція електричної осі серця. Гіпертрофія лівого шлуночка. Дифузні зміни в міокарді.

Функція зовнішнього дихання до лікування: ФЖЄЛ – 66,0 %; ЖЄЛвд – 66,8%; ОФВ₁ – 72,6 %; ОФВ₁/ФЖЄЛ – 105,4 %; ПОШ – 64,4 %; МОШ25 – 64,2 %; МОШ50 – 57,4 %; МОШ75 – 72,4 %; СОШ25-75 – 61,6 %.

Отже, до лікування у хворого визначалось зниження показників ФЗД за обструктивно-рестриктивним типом.

Функція зовнішнього дихання після лікування: ФЖЄЛ – 92,5 %; ЖЄЛвд – 111,4 %; ОФВ₁ – 86,8 %; ОФВ₁/ФЖЄЛ – 85,5 %; ПОШ – 60,8 %; МОШ25 – 56,0 %; МОШ50 – 61,5 %; МОШ75 – 85,0 %; СОШ25-75 – 61,4 %.

Отже, за час лікування значно збільшились основні показники ФЗД (ФЖЄЛ, ОФВ₁), – що свідчило про покращення дихання хворої в зв'язку зі зменшенням запального ендобронхіту та кількості мокротиння.

Насичення крові киснем до лікування: РсО₂ – 57 мм рт. ст. (в групі здорових – 62,1 ± 0,5), SpO₂ – 95 % (в нормі – у межах 95 % -100 %).

Отже, у хворого до лікування не відмічалось порушень насичення крові киснем.

Насичення крові киснем після лікування: РсО₂ після лікування зросло до 64 мм рт. ст., SpO₂ після лікування – 96 %.

Тиск в легеневій артерії до лікування – 28 мм рт.ст., – був у межах

норми (умовна норма – менше за 30 мм рт.ст.).

Тиск в легеневій артерії після лікування зменшився до 26 мм рт.ст.

Отже, за час лікування збільшилось насичення крові киснем та декілька знизився (у межах нормальних значень) тиск в легеневій артерії, – що віддзеркалювало покращення вентиляційно-перфузійних співвідношень в легенях.

Лабораторні дослідження до лікування:

– *загальний аналіз крові:* гемоглобін – 161 г/л, еритроцити – $5,2 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоцити – $177 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцити – $10,2 \times 10^9/\text{л}$, паличкоядері нейтрофіли – 11 %, сегментоядерні нейтрофіли – 52 %, еозинофіли – 3 %, базофіли – 1 %, лімфоцити – 28 %, моноцити – 5 %; ШОЕ – 12 мм/год.

– *сироваткові імуноглобуліни:* IgA – 1,10 г/л (норма – $(1,88 \pm 0,38)$ г/л), IgG – 8,89 г/л (норма – $(11,48 \pm 0,51)$ г/л), IgM – 0,76 г/л (норма – $(1,15 \pm 0,08)$ г/л).

Отже, в загальному аналізі крові спостерігались ознаки запального процесу в організмі (невеликий лейкоцитоз, зростання кількості паличкоядерних нейтрофілів), а також зростання рівня гемоглобіну за рахунок збільшення еритроцитів. Серед імуноглобулінів крові було відмічено помірне зниження рівней всіх досліджених імуноглобулінів, що могло свідчити про наявність у хворого імунологічних ознак вторинної імунної недостатності.

Лабораторні дослідження після лікування:

– *загальний аналіз крові:* гемоглобін – 157 г/л, еритроцити – $4,9 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоцити – $159 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцити – $6,8 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядері нейтрофіли – 1 %, сегментоядерні нейтрофіли – 63 %, еозинофіли – 3 %, базофіли – 0 %, лімфоцити – 28 %, моноцити – 5 %; ШОЕ – 10 мм/год.

– *сироваткові імуноглобуліни:* IgA – 1,19 г/л (норма – $(1,88 \pm 0,38)$ г/л), IgG – 8,19 г/л (норма – $(11,48 \pm 0,51)$ г/л), IgM – 1,14 г/л (норма – $(1,15 \pm 0,08)$ г/л).

Отже, відмічалось зниження кількості лейкоцитів в крові, – що,

імовірно, відображувало зменшення запальних змін в організмі, – з деякими зростанням рівней імуноглобулінів в крові (рівня IgM – до нормального), – що свідчило про деяке покращення стану імунної системи з деяким зменшенням ознак вторинної імунологічної недостатності.

Хворому призначено комплексне лікування:

– *медикаментозне*: левофлоксацин (внутрішньовенно) по 500 мг 2 рази на добу на протязі 7 днів, а також внутрішньовенно: дексаметазон 4 мг № 7, еуфілін 2,4 % – 5 мл № 7, хлористий калій 4 % – 5 мл № 7, сірчаноокисла магnezія 25 % – 5 мл № 7; в таблетках: відхаркуючи лазолван по 30 мг 2 рази в день та бронхофіт-чай по 100 мл 2 рази в день, а також відвар насіння льону 60 мл 2 рази на добу, фосфалюгель по 1 пакетику на ніч;

– *бронхологічне*;

– з наступним включенням до бронхологічного лікування *НО-терапії*.

Бронхологічне дослідження.

Під час *першої діагностично-лікувальної бронхоскопії* спостерігалась наступна *ендоскопічна картина*: слизова оболонка бронхів яскраво гіперемована, набрякла, судинний малюнок не простежується, міжкільцеві проміжки згладжені з випинанням мембранозної частини в просвіт трахеї і головних бронхів під час видиху на 1/3 просвіту, гирла сегментарних і субсегментарних бронхів звужені за рахунок набряку слизової. В просвіті бронхів визначався гнійний, в'язкий секрет, у великій кількості, особливо інтенсивний в ніжнезональних бронхах – зліпками.

Бронхологічний діагноз: дифузний бронхіт II ступеня інтенсивності запалення з явищами дистонії трахеї і головних бронхів II ступеня, – що стало показанням для курсу санаційних бронхоскопій з включенням до лікування *НО-терапії* з першої бронхоскопії.

Основними завданнями санаційних бронхоскопій було: вплив на характер секрету слизових залоз, поліпшення дренажної функції бронхів за рахунок видалення гнійного секрету, поліпшення мукоциліарного кліренсу, проведення протизапальної терапії, вплив на мікрофлору бронхів.

Під час діагностично-лікувальної фібробронхоскопії був взятий бронхіальний змив для мікроскопічного, бактеріологічного дослідження (за допомогою довгого катетера, проведений через робочий канал бронхофіброскопа в нижньозональні бронхи, з яких надходило найбільшу кількість секрету, ввели фізіологічний розчин в кількості 20 мл з аспірацією за допомогою електровідсмоктувача в стерильний флакон).

У даного пацієнта, в зв'язку з наявністю великої кількості в бронхах гнійного в'язкого секрету, а в ніжньо-зональних бронхах – у вигляді щільних тяжів, – на санацію під час першої діагностично-лікувальної бронхоскопії було витрачено всього 60 мл сануючої суміші, але видалити його вдалося лише частково.

Після закінчення санаційних маніпуляцій бронхіального дерева сануючої сумішшю проводили ендобронхіальне введення оксиду азоту по біопсійному каналу ендоскопу в мінімальному режимі протягом 1 хвилини (зліва та справа по ½ хвилини).

Ендобронхіальне введення оксиду азоту пацієнт переніс добре, будь-яких дискомфортов, кашлю не було. Було заплановано лікування NO-терапією: всього 4 сеансу на курс лікування у даної хворої.

На 2-й *бронхоскопії* (яка проводилась через день після першої бронхоскопії) була відзначена виражена позитивна динаміка: слизова дифузно помірно гіперемована, судинний малюнок проглядається кілька неравномірно. Виразність гіперемії значно зменшилась, набряк слизової також значно менше, судинний малюнок проглядається більш рівномірно, характер секрету значно менш гнійний, він став серозно-слизового і слизового характеру, менш в'язкий, його кількість зменшилась до помірної кількості, найбільше виділення – з нижньозональних бронхів, з рідкісними поодинокими тяжами, більше справа. Така ендобронхіальна картина відповідала I-II ступеню запалення. Явища дистонії трахеї і головних бронхів значно зменшились. Проведено санацію з використанням 40 мл сануючої суміші з наступною аспірацією, після чого проведено

ендобронхіальне введення оксиду азоту по біопсійному каналу ендоскопу протягом 1 хвилини (зліва та справа по $\frac{1}{2}$ хвилини). Ендобронхіальне введення оксиду азоту пацієнт переніс добре.

На 3-й *бронхоскопії* (яка проводилась через день після другої бронхоскопії) продовжували визначатись подальші позитивні зміни: слизова дифузно рожева, зони гіперемії відсутні, судинний малюнок проглядається чітко, рівномірно, секрет серозно-слизового і слизового характеру в невеликій кількості, рідкий, гнійний характер не визначається. Ендобронхіальна картина відповідала I ступеню запалення. Явища дистонії трахеї і головних бронхів невелики. Проведено санацію з використанням до 40 мл сануючої суміші з наступною аспірацією, після чого проведено ендобронхіальне введення оксиду азоту по біопсійному каналу ендоскопу протягом 1 хвилини (зліва та справа по $\frac{1}{2}$ хвилини). Ендобронхіальне введення оксиду азоту пацієнт переніс добре.

Ендоскопічно на 4-й *санаційній бронхофіброскопії* (яка проводилась через 2 дні після третьої бронхоскопії) продовжують визначатись подальші позитивні зміни: слизова дифузно рожева, судинний малюнок проглядається чітко, рівномірно, секрет серозно-слизового характеру в невеликій кількості, рідкий, – що відповідало 0 ступіню інтенсивності запалення. Явища дистонії трахеї і головних бронхів не визначались. Проведено санацію з використанням 20 мл сануючої суміші з наступною аспірацією (змив відправлений на бактеріологічне дослідження), після чого проведено ендобронхіальне введення оксиду азоту протягом 1 хвилини (зліва та справа по $\frac{1}{2}$ хвилини). Тобто ознак запалення не було, що обумовлювало зупинення курсу санаційних фібробронхоскопій з проведенням ендобронхіальних введень оксиду азоту.

Таким чином, хворому було проведено 4 санаційних бронхоскопії з введенням в бронхіальне дерево при кожній санаційній фібробронхоскопії 60-40 мл сануючого розчину з закінченням кожної бронхоскопії ендобронхіальним введенням оксиду азоту протягом 1 хвилини.

Було прийнято рішення про зупинення курсу санаційних фібробронхоскопій та ендобронхіальних введень оксиду азоту у зв'язку з задовільним станом слизової бронхів та відсутністю ознак запалення.

Результати мікробіологічного дослідження БАЗ.

БАЗ, одержаний при 1-й бронхоскопії: мікробне число *Streptococcus viridans* – 10^5 КУО / мл, *Enterococcus faecium* – 10^3 КУО / мл, *Candida albicans* – 10^3 КУО / мл, (сумарний логарифм концентрації бактерій у бронхоальвеолярному змиві після лікування – 11). Атипові клітини і бацили Коха не були виявлені.

БАЗ, одержаний при 4-й бронхоскопії: зростання мікроорганізмів не виявлено (сумарний логарифм концентрації бактерій у бронхоальвеолярному змиві після лікування – 0).

Отже, сумарний логарифм концентрації бактерій у бронхоальвеолярному змиві після лікування, який характеризує бактеріальне навантаження нижніх дихальних шляхів, за час лікування значно знизився.

Після лікування.

Самопочуття пацієнта значно покращилося: задишка і кашель не турбували, температура тіла нормалізувалася, ходьбу і побутові навантаження переносив добре.

Данні фізикального обстеження. Загальний стан пацієнта задовільний. Частота дихання 16 за 1 хвилину. Перкуторно легеневиий звук на всьому протязі легень. Аускультативно вислуховується везикулярне дихання на всьому протязі легень, хрипи не прослуховуються. Пульс симетричний на обох руках, ритмічний, задовільного наповнення. Частота серцевих скорочень 67 ударів за 1 хвилину; артеріальний тиск – 120/70 мм рт. ст. Тони серця приглушені, ритмічні. Язик вологий, рожевий. Живіт звичайної конфігурації, м'який. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги, край її круглий, звичайної щільності. Селезінка не збільшена. Жовчно-міхурові симптоми негативні. Підшлункова залоза недоступна пальпації. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Фізіологічні відправлення без

особливостей. Переферичних набряків немає.

Отже, покращилась аускультативна картина в легенях (зникли хрипи), нормалізовалась (зменшилась) частота серцевих скорочень,— що відповідало суб'єктивному покращенню стану хворої.

Результати спостереження після лікування. За 2-річний період до проведення вищезазначеного курсу лікування (з 2015 р. по 2017 р.) загострення хронічного бронхіту з госпіталізацією у хворої спостерігались 2 рази на рік. Після описаного комплексного курсу лікування із застосуванням ендобронхіального введення монооксиду азоту при спостереженні протягом двох років після даної госпіталізації (з 08.02.2018 р. по 23.02.2020 р.) загострень хронічного бронхіту не було.

Таким чином, проведений курс комплексного лікування із застосуванням ендобронхіального введення монооксиду азоту сприяв вираженому покращенню стану хворого з важким загостренням ХБ на фоні ГЕРХ, цукрового діабету, а також супутніх захворювань серцево-судинної системи, з покращенням аускультативної картини в легенях, нормалізацією серцевої частоти серцевих скорочень, з виразним покращенням стану слизової бронхів вже на 2-й бронхоскопії, з суттєвим зменшенням бактеріального навантаження нижніх дихальних шляхів, покращенням показників ФЗД, збільшенням насичення крові киснем та зниженням (у межах нормальних значень) тиску в легеневої артерії, – що віддзеркалювало покращення вентиляційно-перфузійних співвідношень в легенях, зменшенням запальних змін в крові. Такий курс лікування при подальшому спостереженні за хворого сприяв зменшенню щорічної кількості загострень хронічного бронхіту.

Приклад 4:

хворий на хронічний бронхіт із супутньою ГЕРХ, в комплексному лікуванні якого не використовувались ендобронхіальні санації оксиду азоту (1 ГЕРХ+NO- група).

Хворий Ц., чоловік, 70 років. Госпіталізація з приводу загострення хронічного бронхіту з 10.02.2018 р. по 28.02.2018 р.

Діагноз: хронічний бронхіт, фаза загострення, дифузний пневмосклероз (з переважанням в базальних відділах обох легень), ЛН І ступеня.

Супутні захворювання: ІХС: стенокардія напруги, 2 функціональний клас, дифузний кардіосклероз, атеросклероз аорти, гіпертрофія лівого шлуночка, СН 1 ступеня із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (фракція викиду – 66 %); гіпертонічна хвороба 2 ступеня, ризик 4; гіперліпідемія; гастроезофагальна рефлюксна хвороба; хронічний панкреатит; хронічний простатит; хронічний геморой; ожиріння 2 ступеня.

При надходженні пред'являє *скарги* на кашель зі гнійною в'язкою мокротою, задишку змішаного характеру при ходьбі і побутової навантаженні, нездужання, підвищення температури тіла до 37,2°-37,3° С по вечорам.

Анамнез захворювання. Данне загострення почалось 8-10 днів тому, коли піднялась температура до 38 ° С, з'явився кашель, з щільною слизово-гнійною мокротою, що трудно відділяється, першіння в горлі, что пов'язує з переохолодженням. Приймав АЦЦ, порошок 600 мг зранку. Але стан погіршувався, зростав, кашель, мокрота набула гнійного характеру.

Спостерігається з приводу хронічного бронхіту протягом 14 років, двічі на рік – загострення захворювання з тривалим сильним кашлем протягом 1,5-2 місяці, що, найчастіше, пов'язує з гострою респіраторною інфекцією. Лікується амбулаторно, іноді – в стаціонарі. Не палить.

Данні фізикального обстеження. Загальний стан пацієнта при поступленні задовільний. В свідомості, адекватний. Тілобудова гіперстенічна. Харчування підвищене. Шкірні покриви чисті, звичайного кольору, підвищеної вологості. Периферичні лімфовузли не збільшені. Прояви геморагічного синдрому відсутні. Щитоподібна залоза візуально не збільшена. Суглоби не змінені, не болючі, рухи в повному обсязі.

Деформації суглобів немає. Пульс на arteria dorsales pedis, arteria tibialis posterior визначається, задовільних якостей. Периферичних набряків немає. Зів чистий. Грудна клітка нормальної конфігурації. Частота дихання 18 за 1 хвилину. Перкуторно – легеневий звук на всьому протязі легень. Аускультативно везикулярне дихання з жорстким відтінком на всьому протязі легень, в нижніх відділах – послаблене. Пульс симетричний на обох руках, ритмічний, задовільного наповнення. Частота серцевих скорочень 79 ударів за 1 хвилину; артеріальний тиск – 130/80 мм рт. ст. Тони серця приглушені, ритмічні. Язик вологий, рожевий, обкладений у кореня білим нальотом. Живіт звичайної конфігурації, м'який, чутливий при пальпації в лівих відділах товстого кишечника. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги, край круглий, звичайної щільності. Селезінка не збільшена. Жовчно-міхурові симптоми негативні. Підшлункова залоза недоступна пальпації. Нирки не пальпуються. С-м Пастернацького негативний з обох боків. Фізіологічні відправлення без особливостей.

Рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини.

Легеневі поля прозорі, без інфільтративних та вогнищевизх утворень. Посилення бронхіального малюнка. Ознаки пневмосклерозу в базальних відділах обох легень. Корені легень ущільнені, структурні.

На *електрокардіограмі*: ритм синусовий, синусова тахікардія, 93 ударов за хвилину. Одинична правошлуночкова екстрасистола. Лівограма. Ознаки гіпертрофії лівого шлуночка. Блокада передньої гілки лівої ножки пучка Гиса. Збільшене ліве передсердя. Дифузні зміни в міокарді.

Функція зовнішнього дихання до лікування: ФЖЄЛ – 76,9 %; ЖЄЛвд – 71,8%; ОФВ₁ – 88,8 %; ОФВ₁/ФЖЄЛ – 99,5 %; ПОШ – 66,2 %; МОШ25 – 64,1 %; МОШ50 – 65,5 %; МОШ75 – 47,2 %; СОШ25-75 – 61,5 %.

Отже, до лікування серед показників ФЗД невелики відхілення показників ФЗД за рахунок незначно вираженого обструктивного компонента.

Функція зовнішнього дихання після лікування: ФЖЄЛ – 80,9 %; ЖЄЛвд

– 73,9%; $ОФВ_1$ – 96,6 %; $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ – 97,5 %; ПОШ – 89,5 %; МОШ25 – 87,8 %; МОШ50 – 55,5 %; МОШ75 – 34,7 %; СОШ25-75 – 64,9 %.

Отже, за час лікування незначно збільшились основні показники ФЗД: ФЖЄЛ, $ОФВ_1$, ПОШ, – що свідчило про покращення дихання хворого та зменшення обструктивного компоненту порушень ФЗД за рахунок зменшення запального ендобронхіту та кількості мокротиння.

Насичення крові киснем до лікування: PcO_2 – 59 мм рт. ст. (в групі здорових – $62,1 \pm 0,5$), SpO_2 – 95 % (в нормі – у межах 95 % -100 %).

Отже, у хворой до лікування насичення капілярної крові (PcO_2) мало тенденцію до зниження на фоні нормального рівня SpO_2 .

Насичення крові киснем після лікування: PcO_2 зросло до 61 мм рт. ст., SpO_2 після лікування – до 96 %.

Тиск в легеневій артерії до лікування – 36 мм рт.ст. (умовна норма – менше за 30 мм рт.ст.), тобто був декілька підвищеним.

Тиск в легеневій артерії після лікування не змінився та складав 36 мм рт.ст., – що свідчило про ознаки легкої легеневої гіпертензії у даного хворого.

Отже, за час лікування насичення крові киснем декілька зросло без змін тиску в легеневій артерії.

Лабораторні дослідження до лікування:

– *загальний аналіз крові:* гемоглобін – 153 г/л, еритроцити – $5,3 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити – 321×10^9 /л, лейкоцити – $8,4 \times 10^9$ /л, палочкоядері нейтрофіли – 1 %, сегментоядерні нейтрофіли – 47 %, еозинофіли – 11 %, базофіли – 0 %, лімфоцити – 35 %, моноцити – 6 %; ШОЕ – 19 мм/год.

– *сироваткові імуноглобуліни:* IgA – 2,30 г/л (норма – $(1,88 \pm 0,38)$ г/л), IgG – 9,87 г/л (норма – $(11,48 \pm 0,51)$ г/л), IgM – 0,99 г/л (норма – $(1,15 \pm 0,08)$ г/л).

Отже, в загальному аналізі крові суттєвих порушень не визначалось. Було незначно підвищена ШОЕ, що відображало наявність запальних змін в організмі, легка нейтрофілоцитопенія (що могло бути наслідком

респіраторної вірусної інфекції). Відмічалось деяке загустіння крові (легко підвищений рівень гемоглобіна та еритроцитів). Серед імуноглобулінів крові було відмічено невелике зниження рівней IgG та IgM досліджених імуноглобулінів, що могло свідчити про наявність у хворої імунологічних ознак вторинної імунної недостатності, при компенсаторному підвищенні рівня IgA.

Лабораторні дослідження після лікування:

– *загальний аналіз крові:* гемоглобін – 153 г/л, еритроцити – $5,4 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити – 313×10^9 /л, лейкоцити – $10,2 \times 10^9$ /л, палочкоядері нейтрофіли – 5 %, сегментоядерні нейтрофіли – 44 %, еозинофіли – 6 %, базофіли – 1 %, лімфоцити – 41 %, моноцити – 4 %; ШОЕ – 20 мм/год.

– *сироваткові імуноглобуліни:* IgA – 4,08 г/л (норма – $(1,88 \pm 0,38)$ г/л), IgG – 9,20 г/л (норма – $(11,48 \pm 0,51)$ г/л), IgM – 1,21 г/л (норма – $(1,15 \pm 0,08)$ г/л).

Отже, залишалось незначне підвищення ШОЕ, ознаки загустіння крові, деяке зростання лимфоцитозу на фоні деякого збільшення кількості в крові лейкоцитів зі зростанням рівня IgA (вище норми) та IgM (до норми) в крові, що свідчило про наявність дисімуноглобулінемії.

Хворому призначено комплексне лікування:

– *медикаментозне:* цефтріаксон (внутрішньовенно) по 1000 мг 2 рази на добу на протязі 7 днів, а також внутрішньовенно: дексаметазон 4 мг № 3, еуфілін 2,4 % – 5 мл № 7, хлористий калій 4 % – 5 мл № 7, сірчанокисла магнезія 25 % – 5 мл № 7; в таблетках: відхаркуючи лазолван по 30 мг 2 рази в день та бронхофіт-чай по 100 мл 2 рази в день, а також відвар насіння льону 60 мл 2 рази на добу, фосфалюгель по 1 пакетику на ніч;

– *бронхологічне* – з санаціями трахеобронхіального дерева.

Бронхологічне дослідження.

Під час *першої діагностично-лікувальної бронхоскопії* спостерігалась наступна *ендоскопічна картина*: слизова оболонка бронхів виражено гіперемована, набрякла, судинний малюнок нерівномірно посилений, гирла

сегментарних і субсегментарних бронхів звужені за рахунок набряку слизової оболонки, шпори їх розширені і кільця деформовані, міжкільцеві проміжки згладжені. Мембранозна частини випинає в просвіт трахеї і головних бронхів під час видиху на 1/3 просвіту, Секрет рясний, гнійного характеру в помірній кількості, в ніжньозональних бронхах – у вигляду зліпків.

Бронхологічний діагноз: дифузний бронхіт II ступеня інтенсивності запалення з дистонією трахеобронхіального дерева 2 ступеня. Це стало показанням для курсу санаційних бронхоскопій.

Основними завданнями санаційних бронхоскопій було: відновлення дренажної функції бронхів за рахунок видалення секрету з слизової трахеобронхіального дерева за допомогою електровідсмоктувача для поліпшення мукоциліарного кліренсу, вплив на мікрофлору бронхів за рахунок введення сануючого розчину з аспірацією вмісту трахеобронхіального дерева до чистої слизової.

Під час першої діагностичної бронхоскопії взятий бронхіальний змив для мікроскопічного, бактеріологічного дослідження (за допомогою довгого катетера, проведений через робочий канал бронхофіброскопії в ніжньозональні бронхи, з яких надходило найбільше секрету, ввели фізіологічний розчин в кількості 20 мл з аспірацією в стерильний флакон), з подальшою санацією.

У даного пацієнта, в зв'язку з наявністю в бронхах великої кількості гнійного в'язкого по консистенції секрету, а в ніжньо-зональних бронхах – у вигляді зліпків, – на санацію під час першої діагностично-лікувальної бронхоскопії було витрачено всього 60 мл сануючої суміші.

Бронхіальну санацію пацієнт переніс добре. Було заплановано проведення подальших лікувальних бронхоскопій.

На 2-й бронхоскопії (яка проводилась через день після першої бронхоскопії) була відзначена деяка позитивна динаміка: слизова дифузно помірно гіперемована, виразність гіперемії та набряк слизової декілька

зменшились, судинний малюнок почав диференціюватись, нерівномірно посилений, характер секрету менш гнійний, він став слизового-гнійного характеру, менш в'язкий, його кількість зменшилась до помірної кількості, найбільше виділення в'язкого секрету – з нижньозональних бронхів. Така ендобронхіальна картина відповідала II ступеню запалення. Проведено санацію з використанням 40 мл сануючої суміші з наступною аспірацією. Ендобронхіальну санацію пацієнт переніс добре.

На 3-й *бронхоскопії* (яка проводилась через день після другої *бронхоскопії*) продовжували визначатись подальші позитивні зміни, але залишався набряк слизової, її гіперемія, нерівномірний судинний малюнок, секрет слизового характеру в помірній кількості. Ендобронхіальна картина відповідала I-II ступеню запалення. Проведено санацію з використанням до 40 мл сануючої суміші з наступною аспірацією. Ендобронхіальну санацію пацієнтка перенесла добре.

Ендоскопічно на 4-й *санаційній бронхофіброскопії* (яка проводилась через 2 дні після третьої *бронхоскопії*) продовжують визначатись подальші позитивні зміни: набряк слизової не визначений, але залишалася вогнищева гіперемія, деяка змазаність судинного малюнку, секрет серозного і серозно слизового характеру в невеликій кількості, гній не визначався, пролапс мембранозної частини трахеї, головних і дольових бронхів на одну четверту просвіту. Ендобронхіальна картина відповідала I ступеню запалення, визначалась дистонія трахеобронхіального дерева 1 ступеня. Проведено санацію з використанням 20 мл сануючої суміші з наступною аспірацією (змив відправлений на бактеріологічне дослідження).

Таким чином, хворому було проведено 4 санаційних *бронхоскопії* з введенням в бронхіальне дерево при кожній санаційній *фібробронхоскопії* 60-40 мл сануючого розчину. Ендоскопічно на 4-й *санаційній бронхофіброскопії* була досягнута перша ступінь інтенсивності запалення зі зберіганням помірної гіперемії слизової оболонки, змазанністю судинного малюнку, з помірною кількістю слизового секрету, явища дистонії трахеї і

головних бронхів зберігалися.

Результати мікробіологічного дослідження бронхо-альвеолярного змиву (БАЗ).

БАЗ, одержаний при 1-й бронхоскопії: мікробне число *Streptococcus beta-haemoliticus* – 10^4 КУО / мл, *Candida albicans* – 10^4 КУО / мл (сумарний логарифм концентрації бактерій у бронхоальвеолярному змиві після лікування – 8). Атипові клітини і бацили Коха не були виявлені.

БАЗ, одержаний при 4-й бронхоскопії: мікрофлори не висіяно (сумарний логарифм концентрації бактерій у бронхоальвеолярному змиві після лікування – 0).

Отже, сумарний логарифм концентрації бактерій у бронхоальвеолярному змиві після лікування, який характеризує бактеріальне навантаження нижніх дихальних шляхів, за час лікування значно знизився.

Після лікування.

Самопочуття пацієнта покращилося: кашель був незначний, температура тіла нормалізувалася, задишка турбувала тільки при ходьбі.

Данні фізикального обстеження. Загальний стан пацієнта задовільний. Частота дихання 18 за 1 хвилину. Перкуторно – легеневий звук на всьому протязі легені. Аускультативно везикулярне дихання на всьому протязі легень, в базальних відділах кілька послаблене. Пульс симетричний на обох руках, ритмічний, задовільного наповнення. Частота серцевих скорочень 77 ударів за 1 хвилину; артеріальний тиск – 130/80 мм рт. ст. Тони серця приглушені, ритмічні. Язик вологий, рожевий. Живіт звичайної конфігурації, м'який. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги, край круглий, звичайної щільності. Селезінка не збільшена. Жовчно - міхурові симптоми негативні. Підшлункова залоза недоступна пальпації. С-м Пастернацького негативний з обох боків. Фізіологічні відправлення без особливостей. Переферичних набряків немає.

Отже, покращилась аускультативна картина в легенях (зник жорсткий відтінок дихання), – що відповідало покращенню суб'єктивного стану

хворого.

За 2-річний період до проведення вищезазначеного курсу лікування (з 2015 р. по 2017 р.) важкі загострення хронічного бронхіту у хворого спостерігались 2 рази на рік. Після описаного комплексного курсу лікування при спостереженні протягом двох років після даної госпіталізації (з 01.03.2018 р. по 03.03.2020 р.) спостерігалось 3 загострення хронічного бронхіту: в жовтні 2018 року, березні і листопаді 2019 року.

Таким чином, проведений курс традиційного комплексного лікування хворої з загостренням хронічного бронхіту сприяв значному покращенню стану хворого з наступленням клінічної ремісії захворювання на фоні супутніх захворювань: гастроезофагальної рефлюксної хвороби серцево-судинних та ожиріння, з покращенням аускультативної картини в легенях, значним покращенням стану слизової бронхів на 4-й бронхоскопії, з суттєвим зменшенням бактеріального навантаження нижніх дихальних шляхів, деяким покращенням показників ФЗД та збільшенням насичення крові киснем. Але при подальшому спостереженні за хворої визначалось 1-2 загострення хронічного бронхіту на рік.

В даних клінічних прикладах підтверджено, що ендобронхіальні введення монооксиду азоту в комплексному лікуванні хворих на хронічний бронхіт сприяють виразному покращенню стану слизової бронхів вже на 2-й бронхоскопії, з суттєвим зменшенням бактеріального навантаження нижніх дихальних шляхів, покращенням показників ФЗД, збільшенням насичення крові киснем та зниженням тиску в легеневій артерії, – що віддзеркалювало покращення вентиляційно-перфузійних співвідношень в легенях, зменшення запальних змін в крові.

Такий курс лікування при подальшому спостереженні за хворими сприяв зменшенню щорічної кількості загострень хронічного бронхіту.

7.3 Обґрунтування показань до проведення ендобронхіального введення монооксиду азоту в комплексному лікуванні хворих на хронічний бронхіт

Серед одержаних показників, які свідчили про позитивну дію ендобронхіального введення монооксиду азоту, зниження бактеріального навантаження дихальних шляхів було розцінено як найважливіше, оскільки, як визнано численними дослідженнями кінця 20 – початку 21 століть, бактерії нижніх дихальних шляхів є основною причиною загострень ХБ та ХОЗЛ [71]. Показано, що колонізація дихальних шляхів мікроорганізмами є обов'язковою стадією в патогенезі ХОЗЛ [114, 115, 132, 133]. Такі зміни торкаються і хворих на ХБ.

Бактерії є незалежним стимулом гіперсекреції слизу й бронхіального запалення, і вони взаємодіють із дією інших стимулів – вірусною інфекцією (яка призводить до 30 % загострень ХОЗЛ [19]), атмосферним забрудненням, тютюновим димом [128, 143, 144].

Бактеріальне запалення визначають у 60 % загострень, які є невід'ємною частиною персистуючого перебігу ХОЗЛ [48, 115]. ХОЗЛ може розвиватися внаслідок прогресування ХБ [37, 135], і в цьому процесі інфекційний агент грає не останню роль.

Встановлено, що при слизових бронхітах визначається невиразне бронхіальне запалення, але загострення ХБ із гнійним харкотинням супроводжується виділенням із нього бактеріальної культури та виразним бронхіальним запаленням [74, 100]. При цьому колір мокротиння (більш темний – зелений та жовтий) асоційований з наявністю бактерій і може використовуватися як контроль ефективності лікування [112].

Застосування ендобронхіального введення монооксиду азоту призводило до статистично підтвердженої більш вираженої санації нижніх дихальних шляхів від мікроорганізмів зі зниженням інтегрального показнику сумарного логарифму концентрації мікроорганізмів 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, $p < 0,05$.

Тому *основним показанням* для проведення ендобронхіального введення монооксиду азоту є бактеріальне загострення ХБ, яке супроводжується вираженим ендобронхіальним запаленням (II-III ступеня).

Було встановлено, що ефект ендобронхіального введення монооксиду азоту за оцінкою ступіння ендобронхіального запалення (який безпосередньо зв'язаний з виразністю бактеріального запалення [74, 100]) був виражений вже к 2-му, а також на 3-м і 4-м сеансах ендобронхіального введення оксиду азоту, коли частина хворих ($26,2\%$ проти $9,3\%$ в контролі) у зв'язку з нормалізацією стану слизової закінчила лікування (рис. 7.1, див. табл. 3.2).

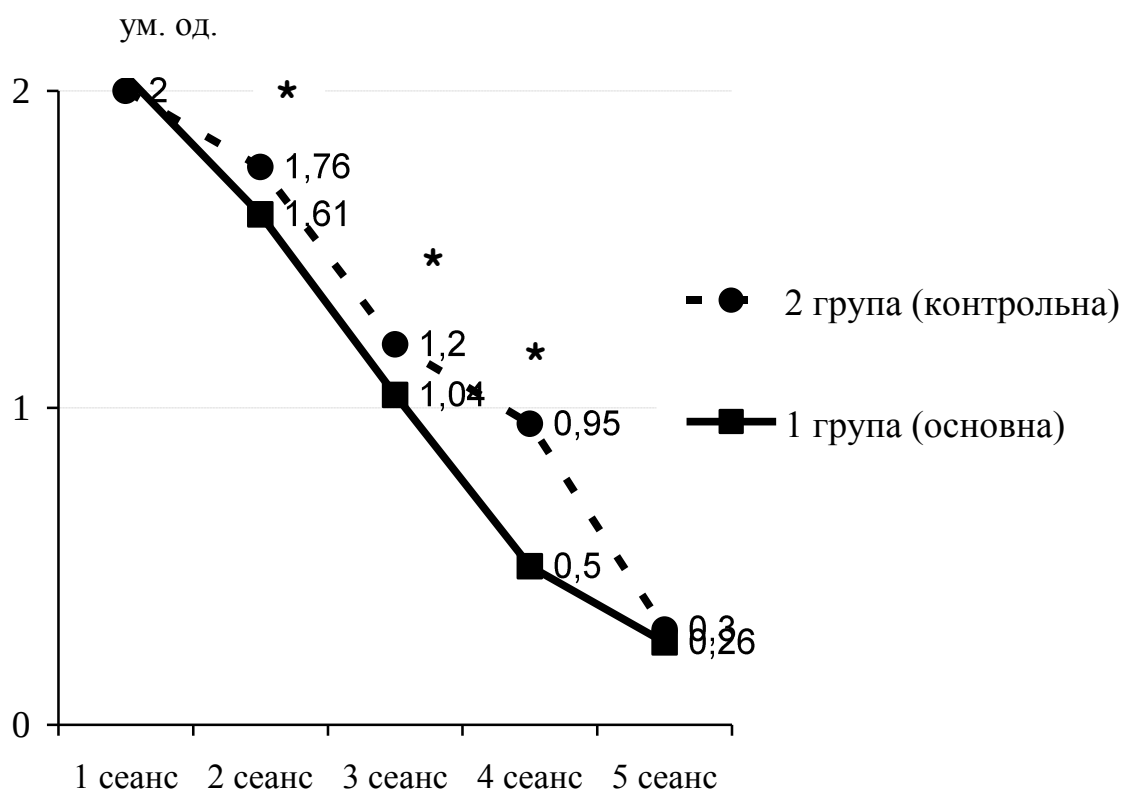


Рис. 7.1. Ступінь ендобронхіального запалення у хворих на хронічний бронхіт на різних сеансах бронхоскопій в залежності від застосування ендобронхіальних введення оксиду азоту в комплексному лікуванні хворих з загостренням ХБ (умовних одиниць).

Примітка: * – різниця статистично підтверджена.

Подовження курсу ендобронхіального введення оксиду азоту (з 5-го сеансу) не здійснювало видимого додаткового впливу на слизову бронхів, оскільки кінцевий результат, за ступенем ендобронхіального запалення слизової, був подібним в основній та контрольній групах.

Отже, для частини хворих достатньо проведення 4 сеансів ендобронхіального введення оксиду азоту через апарат «Плазон».

Окрім цього, нами був відзначений факт наявності великої кількості хворих з супутньою ГЕРХ серед обстежених хворих на ХБ. Так, серед обстежених 85 хворих на ХБ в фазі загострення ГЕРХ була виявлена у 29 хворих (34,1 %). Дійсно, Hasegawa K, et al. (2018) встановлено, що наявність ГЕРХ пов'язана зі збільшенням симптомів бронхіту (кількості мокротиння) [76]. Механізми, що відповідають за підвищений ризик загострень, не визначені. Відомо, що ГЕРХ є незалежним фактором ризику загострень ХОЗЛ і пов'язана із погіршенням стану здоров'я хворих [71, 102]. Поширеність ГЕРХ у хворих на ХОЗЛ коливається від 17 % до 78 % та супроводжується зниженням денної та нічної перистальтики стравоходу, тиску в області езофагальних сфінктерів, змінами мікробіому бронхів.

Вважають, що механізм виникнення атипичних симптомів ГЕРХ пов'язаний, переважно, з мікроаспірацією малих порцій шлункового вмісту в гортань та бронхіальне дерево, що, з одного боку, спричиняє локальне подразнення і кашель, з іншого – виникнення вагус-опосередкованого бронхоспазму через стимуляцію кислотою аферентних нервових закінчень блукаючого нерва в дистальній частині стравоходу [20]. В патогенезі такої коморбідності певно має значення спільне походження стравоходу і бронхіального дерева з первинної травної трубки і єдиної іннервації гілками блукаючого нерва [137].

З метою встановлення особливостей застосування методу лікування з ендобронхіальними введеннями монооксиду азоту при супутній ГЕРХ у хворих на ХБ, нами був проведений додатковий аналіз одержаних даних з урахуванням коморбідності ХБ / ГЕРХ.

Встановлено, що у хворих з коморбідністю ХБ / ГЕРХ було виявлено більшу частоту дистонії трахеобронхіального дерева ($p \leq 0,05$), що свідчило про імовірний зв'язок цих захворювань та симптомів при цих патологіях. Також у таких хворих була встановлена різниця за рівнем парціального тиску кисню (PcO_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., $p = 0,05$, – що свідчило про нижчу насиченість крові киснем у хворих на ХБ з супутньою ГЕРХ та, імовірно, віддзеркалювало більш глибокі порушення внтиляційно-перфузійних відношень в легенях.

Отже, супутня ГЕРХ здійснювала певний негативний вплив на перебіг ХБ у хворих.

Було також встановлено особливості впливу ендобронхіального введення монооксиду азоту на показники мікробного навантаження нижніх дихальних шляхів у хворих із загостренням ХБ при наявності супутньої ГЕРХ.

Зокрема, застосування ендобронхіального введення оксиду азоту *було більш ефективним в комплексному лікуванні хворих з коморбідністю ХБ / ГЕРХ*, оскільки призводило до більш 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, $p < 0,05$.

Слід також підкреслити, що серед *протипоказань* застосування ендобронхіального введення оксиду азоту є 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 оксиду азоту.

Висновки.

В приведених клінічних прикладах підтверджено, що ендобронхіальні введення монооксиду азоту в комплексному лікуванні хворих на хронічний бронхіт сприяють виразному покращенню стану слизової бронхів вже на 2-й бронхоскопії, з суттєвим зменшенням бактеріального навантаження нижніх дихальних шляхів, покращенням показників ФЗД, збільшенням насичення крові киснем та зниженням тиску в легеневій артерії, – що віддзеркалювало покращення вентиляційно-перфузійних співвідношень в легенях, зменшення запальних змін в крові.

Такий курс лікування при подальшому спостереженні за хворими сприяв зменшенню щорічної кількості загострень хронічного бронхіту.

Застосування ендобронхіального введення оксиду азоту було більш ефективним в комплексному лікуванні хворих з коморбідністю ХБ / ГЕРХ, оскільки призводило до більш вираженого зменшення мікробного навантаження нижніх дихальних шляхів зі зниженням показника сумарного логарифму концентрації мікроорганізмів у бронхоальвеолярному змиві.

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

Таким чином, підсумовуючи вищенаведене, до *показань застосування методу ендобронхіального введення монооксиду азоту* можливо віднести наступні:

- 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.

Результати досліджень даного розділу наведені в публікаціях:

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.

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.

Застосування інтрабронхіальних інфузій монооксиду азоту при лікуванні хворих на хронічний бронхіт з супутньою гастроєзофагальною рефлюксною хворобою / Макарова Г. В. // Актуальні проблеми клінічної та профілактичної медицини. 2020. Т. 4, № 1. С. 26–33.

Вплив інсуфляцій 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 – сьогодення та перспектива» (м. Київ, 29-30 березня 2018). С. 19-20.

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.

Рівні інтерлейкінів 8,17A 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.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

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 [41, 71].

ХБ частіше спостерігається серед більш старших хворих – в 6-12 % дорослих старше 20 років [129]. При ХБ переважає місцевий хронічний запальний процес, який, в основному, зосереджений в бронхах, і, навідміну від хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), має менш інтенсивний характер, ніж у хворих на ХОЗЛ, а також не має ознак системного запалення [32].

Встановлено, що у молодих людей, що палять, наявність ХБ збільшує ймовірність розвитку ХОЗЛ та бронхоектазів тощо [63, 75]. Виявлений зв'язок між гіперсекрецією слизу і зниженням ОФВ₁ [141].

З одного боку, ХБ може обумовлювати наявність хронічного кашлю з виділенням мокротиння без прискорення зниження функції легенів, з іншого – передувати розвитку ХОЗЛ [70, 84].

ХБ також часто перебігає на фоні гастроезофагальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). Питання причинно-наслідкового зв'язку при коморбідності ХБ та ГЕРХ залишається відкритим, незважаючи на вагомі 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 [1, 8, 20].

ГЕРХ є незалежним фактором ризику загострень ХОЗЛ і пов'язана із погіршенням стану здоров'я хворих, збільшенням симптомів бронхіту (кількості мокротиння), підвищеним ризиком загострень [71, 76, 102]. 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. [71].

Із нетрадиційних методів гарно зарекомендував метод едобронхіального введення оксиду азоту (N₂O) [30, 34]. При цьому N₂O, 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 [10, 15, 134]. Найкраще вивчена ефективність такого методу при трофічних розладах гомілок (з ефектом – у 85,5% хворих з трофічними виразками гомілок) [28].

Застосування NO-терапії в лікуванні хворих із запальними захворюваннями і пошкодженнями верхніх дихальних шляхів, а також ЛОР-патології в комплексі з традиційними методами лікування дає можливість підвищити ефективність лікування запальних захворювань середнього вуха [4, 23].

Застосування оксиду азоту у хворих на ХОЗЛ в комплексному лікуванні обґрунтовано його протизапальною дією на слизову бронхів, а також досягнення вазо- та бронходилатуючого ефектів [11].

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.

На базі клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами проведено проспективне відкрите дослідження з клінічним, функціональним, лабораторним обстеженням 85 хворих на ХБ в фазі загострення з вираженим едобронхіальним запаленням (II-III ступеня) від 26 до 80 років, середній вік ($61,7 \pm 1,3$) років, з них 48 (56,5 %) чоловіків та 37 (43,5 %) жінок. 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 $ОФВ_1/ФЖЄЛ > 70 \%$) (накази МОЗ України № 128 від 19.03.2007 року, № 555 від 27.06.2013 року).

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) [103];
- 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, онкологічних процесів, психічних хвороб 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 оксиду азоту),

- 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 (20,0 %) пацієнтів, рубцовий стеноз бронхів – у 8 (9,4 %) хворих.

Бронхообструктивний синдром при поступленні визначався у 29 (34,1 %) хворих. Обсяг форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁) складав у середньому ($86,1 \pm 1,1$) %, форсована життєва ємкість легень (ФЖЕЛ) – ($95,2 \pm 1,8$) %, відношення ОФВ₁ до форсованої життєвої ємкості легень (ФЖЕЛ) – ОФВ₁ / 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 гастроєзофагальна рефлюксна хвороба визначалась у 28 (32,9 %) хворих. Діагноз ГЕРХ виставлявся при наявності відповідних скарг та гастроєзофагоскопічного обстеження хворого (наказ МОЗ України № 943 від 31.10.2013 року).

До основної (1) групи, хворі якої одержували ендобронхіальні введення монооксиду азоту, увійшли 42 особи, 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, характером основного лікування.

Ступінь ендобронхіального запалення слизової бронхів у хворих основної 1 групи дорівнювала в середньому ($2,05 \pm 0,03$) ум. од. (за J. Lemoine, 1965), контрольної 2 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 GERX+ групи увійшли 29 (34,1 %) хворих на ХБ з супутньою GERX: 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 GERX+ групи (21 пацієнт, 72,4 % серед хворих цієї групи) за Лос-Анжелеською системою класифікації був визначений езофагіт ступіню А, ступіню В – у 8 (27,6 %) хворих на ХБ [20].

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

В обох групах були сформовані дві підгрупи: NO+ та NO-. В підгрупах NO+ [1 GERX+NO+ (13 осіб) та 2 GERX-NO+ (29 хворих)] хворі додатково до комплексного лікування одержували ендобронхіальні введення монооксиду азоту; в підгрупах NO- [1 GERX+NO- (16 осіб) та 2 GERX-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 (PO₂)* проводилось на аналізаторі газів крові EasyBloodGas (Medica Corp., США) у капілярній крові; вимірювання *ступеня насичення гемоглобіну крові киснем (сатурації – SaO₂)* 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*;
- *цитологічні*: мікроскопічне дослідження спонтанного або індукованого мокротиння з фарбуванням мазків за Грамом;
- *мікробіологічні*: посів мокротиння 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.

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 по півхвилини. 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 оксиду азоту в газовому потоці при цьому складав 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.

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., $p < 0,05$ відносно 1 групи. К моменту закінчення курсу ендобронхіального введення ступінь запалення слизової бронхів не відрізнялась.

При цьому продовження курсу ендобронхіального введення оксиду азоту (з 5-го сеансу) не здійснювало видимого додаткового впливу на слизову бронхів, оскільки кінцевий результат, за ступенем ендобронхіального запалення слизової, був подібним в основній та контрольній групах.

Отже, для частини хворих було достатнім проведення 4 сеансів ендобронхіального введення оксиду азоту через апарат «Плазон».

Додавання до курсу комплексного лікування ендобронхіального введення оксиду азоту в цілому не впливало на: показники ФЗД, змінення тиску в легеневій артерії, – що можливо пояснити особливостями нозологічної форми захворювання у хворих, яких було обстежено, – в зв'язку з відсутністю виразних функціональних порушень функції зовнішнього дихання при хронічному бронхіті за визначенням.

При цьому у хворих 1 групи хворих визначалось вірогідне зростання PcO_2 капілярної крові після лікування, навідміну від хворих групи порівняння відповідно з $(60,0 \pm 0,3)$ мм рт. ст. до $(62,0 \pm 0,2)$ мм рт. ст., $p < 0,05$ відносно 2 групи, та $(60,5 \pm 0,2)$ мм рт. ст. до $(60,7 \pm 0,1)$ мм рт. ст. SpO_2 , яке також було у межах нормальних значень (95-100%) у всіх хворих, в процесі лікування також вірогідно збільшилась в обох групах хворих, але серед хворих 1 групи, це збільшення було більш виразним, ніж у хворих 2 групи: відповідно з $(96,1 \pm 0,2) \%$ до $(97,6 \pm 0,2) \%$, $p < 0,05$ відносно 2 групи, та $(96,4 \pm 0,2) \%$ до $(97,0 \pm 0,2) \%$. Відзначимо, що великого відхилення показників насичення киснем крові від відповідних показників

здорових у контингенту хворих на ХБ, що був нами обстежений, не спостерігалось за визначенням нозологічної форми захворювання, – в зв'язку з відсутністю суттєвих органічних уражень бронхолегеневої системи та виразних функціональних порушень функції зовнішнього дихання.

Однак позитивний вплив ендобронхіального введення оксиду азоту на показники насичення крові киснем 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 [25, 34], а також на вентиляційно-перфузійні відношення в бронхолегеневій системі [88].

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 PcO_2 капілярної крові та SpO_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 в нижніх дихальних шляхах (БАЗ) 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. Дійсно, загострення ХБ із гнійним харкотинням та виразними ознаками запалення слизової бронхіального дерева супроводжується виділенням із нього різноманітних бактеріальних культур – представників умовно-патогенної (які викликають патологічний процес за сприятливими для них умовами), а також сапрофітної мікрофлори дихальних шляхів [74, 100].

Після лікування кількість мікробів 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, $p < 0,05$.

В 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 в 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 та мікрогрибів в нижніх дихальних шляхах хворих обох груп була зв'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. Курс ендобронхіального введення монооксиду азоту здійснював виразний антибактеріальний ефект, що підтверджувалось вірогідним зменшенням інтенсивності бактеріального бронхіту – як за кількістю бактеріальних штамів, які виділялись з нижніх дихальних шляхів, так й динамікою показників стану слизової бронхів з більш швидким зменшенням ступіня ендобронхіального запалення (який безпосередньо зв'язаний з виразністю бактеріального запалення [74, 100]). Застосування ендобронхіального введення монооксиду азоту призводило до статистично підтвердженої більш вираженої санації нижніх дихальних шляхів від мікроорганізмів зі зниженням інтегрального показнику

сумарного логарифму концентрації мікроорганізмів у бронхоальвеолярному змиві. Тому основним показанням для проведення ендобронхіального введення монооксиду азоту було визначено бактеріальне загострення ХБ, яке супроводжується вираженим ендобронхіальним запаленням (II-III ступеня).

Дійсно, за даними літературних джерел, оксид азоту 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 [61, 92].

Видужання хворих на ХБ супроводжувалось частковим відновленням показників гуморального імунітету, переважно, за рахунок IgM та IgG (які характеризують стан запального процесу при загостренні хронічного захворювання), 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, в тому числі не спостерігалось найбільш частих при роботі з холодними NO-вмісними газовими потоками відчуттів дискомфорту в порожнині рота або носа і виникнення кашлю.

Під час аналізу одержаних даних була звернута увага на факт наявності великої кількості хворих з супутньою ГЕРХ серед обстежених хворих на ХБ. З метою встановлення впливу цієї хвороби на перебіг ХБ та застосований метод лікування з ендобронхіальними введеннями монооксиду азоту, був проведений додатковий статистичний аналіз одержаних даних з урахуванням наявності у хворих супутньої ГЕРХ, або коморбідності ХБ / ГЕРХ.

Було відмічено, що серед обстежених 85 хворих на ХБ в фазі загострення, які надійшли до стаціонару, гастроєзофагальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) була виявлена у 29 (34,1 %) хворих, які склали 1 ГЕРХ+

групу. В контрольну 2 GERX- групу увійшли 56 хворих на ХБ без ознак GERX. Отже, у кожного третього хворого з манифестуючою клінічною картиною типового ХБ супутня GERX могла впливати на патогенез та обумовлювати наявність певних особливостей клінічної картини захворювання. У зв'язку з цим виникло питання про вплив GERX на перебіг ХБ та на особливості використання ендобронхіального введення монооксиду азоту при коморбідності ХБ / GERX. Дійсно, Hasegawa K, et al. (2018) встановлено, що наявність GERX пов'язана зі збільшенням симптомів бронхіту (кількості мокротиння) [76]. Механізми, що відповідають за підвищений ризик загострень, не визначені. Відомо, що GERX є незалежним фактором ризику загострень ХОЗЛ і пов'язана із погіршенням стану здоров'я хворих [71, 102]. Поширеність GERX у хворих на ХОЗЛ коливається від 17 % до 78 % та супроводжується зниженням денної та нічної перистальтики стравоходу, тиску в області езофагальних сфінктерів, змінами мікробіому бронхів.

Езофагіт ступіню А за Лос-Анжелеською системою класифікації [20] був визначений у 21 (72,4 %) хворого на ХБ, ступіню В – у 8 (27,6 %) хворих на ХБ, – 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 в залежності від діагностованої GERX 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 1 GERX+ групи було виявлено більшу частоту дистонії трахеобронхіального дерева ($p < 0,05$): у 10 (34,5 %) хворих 1 групи та у 7 (12,5 %) хворих 2 групи, $p < 0,05$, – що свідчило про імовірний вплив GERX на перебіг ХБ і могло бути пов'язаним з більш інтенсивним кашлем у хворих на ХБ при

супутний GERX.

Наявність супутньої GERX 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 фібриногену в крові), а також з мікробним навантаженням нижніх дихальних шляхів.

Серед досліджених показників була встановлена різниця за рівнем парціального тиску кисню (РсО₂) 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., $p = 0,05$, – що свідчило про нижчу насиченість крові киснем у хворих на ХБ з супутньою GERX.

Питання причинно-наслідкового зв'язку при коморбідності ХБ та GERX залишається відкритим, незважаючи на вагомі докази взаємовпливу цих нозологій. Механізм виникнення атипових симптомів GERX (до яких віднесено віднесено хронічний кашель, астму, постійний біль у горлі, частий ларингіт, втрату зубної емалі, субглотковий стеноз, відчуття грудки в горлі, біль за грудиною, появу симптомів після 50 років [20]) пов'язаний, переважно, з мікроаспірацією малих порцій шлункового вмісту в гортань та бронхіальне дерево, що, з одного боку, спричиняє локальне подразнення і кашель, з іншого – виникнення вагус-опосередкованого бронхоспазму через стимуляцію кислотою аферентних нервових закінчень блукаючого нерва в дистальній частині стравоходу [20]. В патогенезі такої коморбідності певно має значення спільне походження стравоходу і бронхіального дерева з первинної травної трубки і єдиної іннервації гілками блукаючого нерва [137].

Отже, факт наявності нижчої насиченості крові киснем у хворих на ХБ з супутньою GERX віддзеркалював більш глибокі порушення співвідношення вентиляційно-перфузійних відношень в легенях, – імовірно, в зв'язку з

наявністю, зокрема, ваго-вагальних рефлексів при ГЕРХ [20].

Таким чином, загострення ХБ з виразним ендобронхіальним запаленням (II-III 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 оксиду азоту (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 оксиду азоту 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, навідміну 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 ендобронхіальних введень оксиду азоту було більш ефективним в комплексному лікуванні хворих з коморбідністю ХБ / ГЕРХ (підгрупа 1 ГЕРХ+NO+).

Таким чином, наявність супутньої ГЕРХ у хворих на ХБ могла негативно впливати 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 дані про додатковий антибактеріальний ефект у хворих з коморбідністю ХБ / ГЕРХ, пов'язаний із застосуванням ендобронхіального введення монооксиду азоту, одержаного через апарат «Плазон».

Підсумовуючи вищенаведене, з урахуванням впливу ГЕРХ на показники, що були проаналізовані, до показань застосування методу ендобронхіального введення монооксиду азоту можливо віднести наступні:

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.

Серед протипоказань застосування ендобронхіального введення оксиду азоту є 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 оксиду азоту.

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 контрольної 2 групи. Це свідчило про позитивний вплив ендобронхіального введення оксиду азоту на подовження клінічної ремісії тяжкого ХБ у хворих, які одержали під час загострення курс ендобронхіального введення оксиду азоту в комплексному лікуванні.

Результати досліджень, проведених за останнє десятиріччя за допомогою методів секвенування нового покоління (з визначенням 16SrDNA Q-PCR), дозволяють припустити, що кількісні та / або якісні зміни в мікробіомі легень можуть бути важливими для формування загострення та прогресування легеневих захворювань [104].

Отже, додаткове включення до традиційного комплексного лікування хворих на загострення ХБ ендобронхіального введення монооксиду азоту призводило до статистично підтвердженої більш вираженої санації нижніх дихальних шляхів від бактерій та грибів *Candida spp.*, що сприяло подовженню строків клінічної ремісії на 2,0 місяці шляхом більш глибокого впливу на запальний процес з суттєвим зменшенням бактеріального навантаження дихальних шляхів та покращенням оксигенації крові, імовірно, за рахунок покращення вентиляційно-перфузійних співвідношень в бронхолегеневій системі.

Таким чином, в роботі представлені докази ефективності ендобронхіального введення монооксиду азоту в комплексному лікуванні хворих на загострення ХБ, показані особливості перебігу ХБ та лікування 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 (ХБ) 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 загостренням ХБ на фоні ендобронхіту II-III 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 в 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 загострення ХБ сприяє подовженню строків клінічної ремісії на 2,0 місяці (збільшує середню тривалість ремісії з $(4,2 \pm 0,6)$ місяців до $(6,2 \pm 0,5)$ місяців, $p < 0,05$) проти 1,1 місяці (з $(4,1 \pm 0,4)$ місяців до $(5,2 \pm 0,5)$ місяців, $p > 0,05$) 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 (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.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абросимов, В.Н., Пономарева, И.Б., Низов, А.А., Солодун, М.В.: О респираторных проявлениях гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Терапевтический архив. 8, 131–136 (2018)
2. Андреев, В.Г., Макарова, Г.В., Чернеховская, Н.Е., Коржева, И.Ю., Поваляев, А.В.: Немедикаментозные методы лечения при бронхоскопии. Лазерная медицина. 13(2), 4–7. (2009)
3. Гланц, С.: Медико-биологическая статистика. В: Бузикашвили, Н.Е., Самойлова, Д.В. (ред.) Практика, Москва (1999)
4. Голубовский, Г. А.: Применение экзогенного оксида азоту в комплексном лечении больных с воспалительными заболеваниями и повреждениями верхних дыхательных путей: Автореферат диссертации. с. 24 Московський науково-дослідний клінічний інститут ім. М.Ф. Володимирського, Москва (2007)
5. Гудков, Л.Л., Шумаев, К.Б., Каленикова, Е.И., Губкина, С.А., Ванин, В.Ф., Рууге, Е.К.: Антиоксидантное и прооксидантное действие доноров и метаболитов оксида азота. Биофизика. 52(3), 315–321 Москва (2007)
6. Дзускаева, З.О., Еналдиева, Р.В., Амбалова, С.А., Антониади, И.В., Айдаров, В.А.: Особенности синтеза оксида азота у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью лёгких. Кубанский научный медицинский вестник. 152(3), 27-31 (2015)
7. Звягина, Т.В., Аникеева, Т.В., Белоконь, Т.М.: Клиническое значение изменений метаболизма оксида азоту в пульмонологии. Український пульмонологічний журнал. 35(1), 66–68 (2002)
8. Ильяшевич, И.Г., Коновалова, Н.В., Тихонов, С.В.: Внесистемные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (лекция). Вестник

Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 5(1), 93–100 (2013)

9. Кляритская, И.Л., Балабанцева, А.П., Шкадова, М.Г., Шахбазиди, Г.: Патогенетическая роль и клиническое значение гастроэзофагеального рефлюкса при бронхиальной астме. Кримський терапевтичний журнал. 2, 56–63 (2013)

10. Кузнецова, В.Л., Соловьева, А.Г.: Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия. Современные проблемы науки и образования(2015). <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21037>
Дата обращения: 08.04.2019

11. Кытикова, О.Ю., Гвозденко, Т.А., Антонюк, М.В., Новгородцева, Т.П.: Роль оксиду азота в патофизиологии и лечении хронической обструктивной болезни легких. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 71, 105–111 (2019)

12. Лапач, С.Н., Чубенко, А.В., Бабич, П.Н.: Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. с.408 Морион, Киев (2001)

13. Лаптев, А.Н., Кривонос, П.С., Морозкина, Н.С., Кривошеева, Ж.И., Емельянова, Н.А.: Бронхологические исследования при болезнях органов дыхания: Метод. рекомендации, – 24. БГМУ, Минск (2007)

14. Магжанова, Е.Е.: Взаимоотношение факторов гуморального иммунитета и оксида азоту при хронических обструктивных болезнях легких на различных этапах лечения: Автореферат дисертації. с.24 Гос. образовательное учреждение ВПО. Новосибирск (2006)

15. Макарова, О.А., Кузнецова, Н.Л.: Применение экзогенного оксида азоту в комплексном лечении пациентов с инфицированными ранами мягких тканей лица. Врач-аспирант. 55(6.1), 134–138 (2012)

16. Малаховская, Е.А., Петрищев, Н.Н.: Доноры оксида азоту: характеристика вазодилатирующего действия. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 4(4), 4–12 (2005)
17. Марков, Х.М.: Эндогенные ингибиторы оксида азоту и их значение в патологии. Российский педиатрический журнал. 6, 31–35 (2005)
18. Марченков, Ю.В., Яковлев, В.Н., Коржева, И.Ю., Алексеев, В.Г., Мороз, В.В.: Алгоритмы диагностики и лечения легочных кровотечений. Общая реаниматология. 9(2), 45 (2013)
19. Мостовий, Ю.М., Галинська, В.О.: Діагностика та лікування інфекційно-залежних загострень хронічних обструктивних захворювань легень. Укр. хіміотерапевтичний журнал. 17(2), 21–26 (2003)
20. Наказ МОЗ України № 943 від 31.10.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі». http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ21218.html (2019). Дата звернення 16.11.2019
21. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 року "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія". http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070319_128.html (2019). Дата звернення 14.11.2019
22. Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 року "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень" http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130627_0555.html (2019). Дата звернення 14.11.2019

23. Носова, О.А. Лечение воспалительных заболеваний среднего уха экзогенным оксидом азота. Альманах клинической медицины. 22, 25–28 (2010)
24. Павлюк, В.І., Жарінов, О.Й.: Практична ехокардіографія. В: Жарінов, О.Й. (ред.). Видавництво МС, с.156. Львів (2014)
25. Пекшев, А.В., Зудин, А.М., Кротовский, Г.С., Учкин, И.Г., Атькова, Е.О., Мосесов, А.Г.: Терапия экзогенным оксидом азота - новый метод стимуляции заживления трофических язв у больных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей. Грудная и сердечно-сосудистая хірургія. 3, 37–42 (2001)
26. Перцева, Т.А., Гашинова, К.Ю. Ефимова, Н.А. Клиническое значение изменения концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ). Проблеми екології та медицини. 14(3-4), 33–38. (2010)
27. Пирог, Т.П.: Загальна мікробіологія: Підручник. с 623. Київ: НУХТ (2010)
28. Погодина, М.Л., Абалмасов, К.Г., Быстров, А.В., Шехтер, Л.Б., Руденко, Т.Г.: Экспериментальное обоснование применения экзогенного оксида азота в плазмодинамической терапии длительно незаживающих ран. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 1, 72–79 (2007)
29. Покровский, В.И., Виноградов Н.А.: Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства. Терапевтический архив. 1, 82–85 (2005)
30. Пономаренко, Г.Н.: Физиотерапия: национальное руководство. В: Пономаренко, Г.Н., Абрамович, С.Г. (ред.). ГЭОТАР-Медиа. с.854. Москва (2009)

31. Пулатова, М.К., Шарыгин, В.Л., Рихирева, Г.Т., Митрохин, Ю.И., Тодоров, И.Н.: Механизмы образования оксида азота в организме из экзогенных и эндогенных NO-продуцирующих соединений и влияние его на синтеза дезоксирибонуклеотидов и ДНК. Известия Российской академии наук. Серия биологическая. 5, 546–563 (2006)
32. Рекалова, О.М., Панасюкова, О.Р., Матвієнко, Ю.О., Ясир, С.Г., Сінгаєвський, М.Б.: Імунологічні показники як індикатори запальних процесів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та хронічний бронхіт в фазі ремісії. Український пульмонологічний журнал. 3, 30–34 (2016)
33. Рекалова, О.М., Панасюкова, О.Р., Матвієнко, Ю.О., Грабченко, Н.І., Ясир, С.Г., Сінгаєвський, М.Б., Бегоулева, Ж.Б., Коваль, Н.Г.: Інтерлейкін 17 та інші імунологічні ознаки хронічного запального процесу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень різної важкості в фазі ремісії. Медична наука України. 12(3-4), 85–91 (2016)
34. Свистунов, Б.Д., Андреев, В.Г., Макарова, Г.В., Свистунова, А.С., Чернеховская, Н.Е., Коржева, И.Ю., Поваляев, А.В.: Применение оксида азота в бронхоскопии. Пульмонология. 6, 116-119 (2008)
35. Свистунов, Б.Д., Андреев, В.Г., Макарова, Г.В., Чернеховская, Н.Е., Коржева, И.Ю., Поваляев, А.В.: Применение оксида азота в комплексном лечении больных туберкулезом легких. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 6, 50–52 (2009)
36. Середа, В.П., Пономаренко, Г.Н., Свистов, А.С.: Ингаляционная терапия хронических обструктивных болезней легких. ФАРМиндекс: Практик. СПб.: ВмедА. с. 222. Санкт Петербург (2004)
37. Соколов, Е.И., Зыков, К.А., Вешкина, А.И., и др.: Сравнительная морфологическая характеристика слизистой оболочки бронхов у больных

хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой. Архив патологии. 62(4), 31–37 (2000)

38. Соодаева, С.К., Климанов, И.А., Никитина, Л.Ю.: Особенности цикла оксида азота при респираторных заболеваниях. Пульмонология. 26(6), сс. 753-759 (2016)

39. Спасова, Т.Е., Хитрихеев, В.Е., Батудаева, Т.И., Соктоева, Б.В.: Факторы риска развития внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Acta Biomedica Scientifica. 2(6), 17-20 (2017)

40. Фархутдинов, У.Р., Фархутдинов, Р.Р., Амирова, Э.Ф.: Особенности метаболизма оксида азота при хронической обструктивной болезни легких и ее сочетании с внебольничной пневмонией. Медицинский вестник Башкортостана. том 13, 2 (74), сс. 5-10 (2018)

41. Фещенко, Ю.І., Гаврисюк, В.К., Дзюблик, О.Я., Мостовой, Ю.М., Перцева, Т.О., Полянська, М.О., Ячник, А.І., Яшина, Л.О.: «Адаптована клінічна настанова: хронічне обструктивне захворювання легень (частина 1)». Український пульмонологічний журнал. 2, 5-18 (2019)

42. Чернеховская, Н.Е., Макарова, Г.В.: Влияние монооксида азота на ангиогенез. Ангиохирург.3, 10–13 (2008)

43. Чернеховская, Н.Е, Шишло, В.К., Чомаева, А.А.: Немедикаментозные методы лечения венозных трофических язв нижних конечностей. Паллиативная медицина и реабилитация. 2, 9-12 (2014)

44. Яруллина, Д.Р., Вакатова, Л.Л., Криворучко, А.В., Рубцова, Е.В., Ильинская, О.Н.: Влияние экзогенного и эндогенного оксида азота(II) на образование биопленок у *Lactobacillus plantarum*. Микробиология. 82(4), 423-427 (2013)

45. Arif, A.A., Mitchell, C.: Use of Exhaled Nitric Oxide as a Biomarker in Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Prim Care Community Health*. 7(2), 102–106 (2016)
46. Banerjee, D., Khair, O.A., Honeybourne, D.: Impact of sputum bacteria on airway inflammation and health status in clinical stable COPD. *Eur. Respir. J.* 23, 685–691 (2004)
47. Barbara, P.: Comorbidities in people with COPD: a result of multiple diseases, or multiple manifestations of smoking and reactive inflammation? *Primary Care Respiratory Journal*. 17(4), 199–204 (2008). <http://www.thepcrj.org>
48. Barnes, P.J., Shapiro, S.D., Pauwels, R.A.: Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur. Respir. J.* 22, 672–688 (2003)
49. Bhowmik, A., Seemungal, T.A.R., Sapsford, R.J., Wedzicha, J.A.: Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and physiological changes at COPD exacerbations. *Thorax*. 55, 114–120 (2000)
50. Boucher, R.C.: Relationship of airway epithelial ion transport to chronic bronchitis. *Proc. Am. Thorac.* 1(1), 66–70 (2004)
51. Bradley, C. P., Teng, F., Felix, K. M., Sano, T., Naskar, D., Block, K. E., et al.: Segmented filamentous bacteria provoke lung autoimmunity by inducing gut-lung axis Th17 cells expressing dual TCRs. *Cell Host Microbe*. 22(5), 697–704 (2017)
52. Bresser, P., Out, T.A., van Alphen, L., et al.: Airway inflammation in non obstructive and obstructive chronic bronchitis with chronic *Haemophilus influenzae* airway infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 162, 947–952 (2000)
53. Busse, W.W.: Mechanisms of persistent airway inflammation in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 152, 388–393 (1995)

54. Busse, W.W.: The role of respiratory infections in airway hyperresponsiveness and asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 150, 77–79 (1994)
55. Cacanyiova, S.: The vasoactive role of nitric oxide: physiological and morphological aspects. *Current Pharmaceutical Biotechnology.* 12(9), 1294–1304 (2011)
56. Charlson, E.S., et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 184, 957–63 (2011)
57. Charriaut-Marlangue, C., Bonnin, P., Pham, H., Loron, G., Leger, P.L., Gressens, P., Renolleau, S., Baud, O.: Nitric oxide signaling in the brain: a new target for inhaled nitric oxide? *Ann. Neurol.* 73(4), 442–448 (2013)
58. Corradi, M., Majori, M., Cacciani, G.C., Consigli, G.F., de'Munari, E., Pesci, A.: Increased exhaled nitric oxide in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 54(7), 572–5 (1999)
59. Cui, L., Morris, A., Ghedin, E.: The human mycobiome in health and disease. *Genome Med.* 5 (7), 63 (2013)
60. Dakin, J.: MAKING SENSE of Lung Function Tests. In: Dakin, J., Mottershaw, M., Kourтели, E.(eds.) Second edition. A hands-on guide: Taylor & Francis Group, LLC. p.225. Boca Raton (2017)
61. David, O., Chouake, J.S., Nosanchuk, J.D., Friedman, A.J.: The potential of nitric oxide releasing therapies as antimicrobial agents”. *Appl Microbiol Biotechnol. Virulence.* 3(3), 271-279 (2012)
62. de Abreu, F.C., da Silva Júnior, J.L.R., Rabahi, M.F.: The Fraction Exhaled Nitric Oxide as a Biomarker of Asthma Control. *Biomark Insights.* (2019). doi:14:1177271919826550

63. de Marco, R., Accordini, S., Cerveri, I., Corsico, A., Antó, J.M., Künzli, N., Janson, C., Sunyer, J., Jarvis, D., Chinn, S., Vermeire, P., Svanes, C., Ackermann-Liebrich, U., Gislason, T., Heinrich, J., Leynaert, B., Neukirch, F., Schouten, J.P., Wjst, M., Burney, P.: Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 175, 32–39 (2007)
64. Donovan, P.D., e.a.: Identification of fungi in shotgun metagenomics datasets. *PLoS One.* 13(2) (2018)
65. Favrais, G., Favrais, G., Tourneux, P., Lopez, E., Durrmeyer, X., Gascoin, G., Ramful, D., Zana-Taieb, E., Baud, O.: Impact of common treatments given in the perinatal period on the developing Brain. *Neonatology.* 106,163–172 (2014)
66. Fike, C.D., Dikalova, A., Slaughter, J.C., Kaplowitz, M.R., Zhang, Y., Aschner, J.L.: Reactive oxygen species-reducing strategies improve pulmonary arterial responses to nitric oxide in piglets with chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Antioxid. Redox. Signal.* 18(14), 1727–1738 (2013)
67. Francis, D.O.: Chronic Cough and Gastroesophageal Reflux Disease *Gastroenterol Hepatol (N Y).* *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 12(1), 64–66 (2016) PMID: PMC4865789 PMID: 27330507
68. Gao, J., Chen, Z., Jie, X., Ye, R., Wu, F.: Both fractional exhaled nitric oxide and sputum eosinophil were associated with uncontrolled asthma. *J Asthma Allergy.* 11, 73–79 (2018)
69. Gao, J., Zhang, M., Zhou, L., Yang, X., Wu, H., Zhang, J., Wu, F.: Correlation between fractional exhaled nitric oxide and sputum eosinophilia in exacerbations of COPD. *J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 12, 1287–1293 (2017)
70. Gershon, A.S., Warner, L., Cascagnette, P., Victor, J.C., To, T.: Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet.* 378(9795), 991-6 (2011)

71. Global initiative for chronic obstructive lung diseases (GOLD), 2020. Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung diseases. NHLB/WHO workshop report. [http: // www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com) Last accessed 17.11.2019.
72. Godínez-Rubí, M., Ortuño-Sahagún, D., Rojas-Mayorquín, A.E.: Nitric oxide donors as neuroprotective agents after an ischemic stroke-related inflammatory reaction. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 30, 297–357 (2013)
73. Gollwitzer, E.S., Saglani, S., Trompette, A., Yadava, K., Sherburn, R., McCoy, K. D., et al.: Lung microbiota promotes tolerance to allergens in neonates via PD-L1. *Nat Med*. 20, 642–7 (2014)
74. Gompertz, S., O'Brien, C., Bayley, D.L., et al.: Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur. Respir. J*. 17(6), 1112–1119 (2001)
75. Guerra S., Sherrill, D.L., Venker, C., Ceccato, C.M., Halonen, M., Martinez, F.D.: Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax*. 64, 894–900 (2009)
76. Hasegawa, K., Sato, S., Tanimura, K., Fuseya, Y., Uemasu, K., Hamakawa, Y., Sato, A., Mishima, M., Muro, S., Hirai, T.: Gastroesophageal reflux symptoms and nasal symptoms affect the severity of bronchitis symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Investig*. 56(3), 230–237 (2018)
77. Heineman, H.S., Chawla, J.K., Lofton, W.M.: Misinformation from sputum cultures without microscopic examination. *J. Clin. Microbiol*. 6, 518–527 (1977)
78. Higenbottam, T., Siddons, T., Demoncheaux, E.: A therapeutic role for chronic inhaled nitric oxide? The Lancet, vol. 356, no 9228, pp. 446-447 (2000)

79. Hill, A.T., Campbell, E.J., Hill, S.L., et al.: Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am. J. Med.* 109, 288–295 (2000)
80. Hill, A.T., Bayley, D., Campbell, E.J., et al.: Airways inflammation in chronic bronchitis; the effects of smoking and alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J.* 15, 886–890 (2000)
81. Hilty, M., et al.: Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One.* 5, e8578 (2010)
82. Hogg, J.C.: Chronic bronchitis: the role of viruses. *Semin. Respir. Infect.*, vol. 3, pp. 32–40. (2000)
83. Holtzman, M.J., Tyner, J.W., Kim E. Y. et al.: Acute and chronic airway responses to viral infection: implications for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2(2), 132–140 (2005)
84. Hoppers, J.J., Postma, D.S., Rijcken, B., Weiss, S.T., Schouten, J.P.: Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet.* 356(9238), 1313-7 (2000)
85. Huang, Y.J., et al.: Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 127, 372–381 (2011)
86. Huang, Y.J., Lynch, S.V.: The Emerging Relationship Between the Airway Microbiota and Chronic Respiratory Disease. *Expert Rev Resp Med.* 5(6), 809-821 (2011)
87. Hurst, J.R., Wilkinson, T.M.A., Perera, W.R., et al.: Relationships among bacteria, upper airway, lower airway, and systemic inflammation in COPD. *Chest*, vol. 127, pp. 1219–1226. Springer, New York (2005)

88. Hyatt, R.E.: Interpretation of pulmonary function tests: a practical guide. B: Hyatt, R.E., Scanlon, P.D., Nakamura, M. (eds.) Fourth edition, p 275. Springer, Cleveland (2014)
89. Ichinose, F., Roberts, J.D., Zapol, W.M.: Inhaled Nitric Oxide. A Selective Pulmonary Vasodilator: Current Uses and Therapeutic Potential. B: Ichinose, F., Roberts, J.D., Zapol, W.M. (eds.) *Circulation*, vol. 109, pp. 3106–3111. Springer, Bethesda (2004)
90. Iliev, I.D., Leonardi, I.: Fungal dysbiosis: immunity and interactions at mucosal barriers. *Nature Reviews Immunology*. 17, 635–646 (2017)
91. Irwin, R.S., French, C.L., Chang, A.B., Altman, K.W.: Classification of Cough As a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 153(1), 196–209 (2018)
92. Jones, M.L., Ganopolsky, J.G., Labbé, A., Wahl, C.: Antimicrobial properties of nitric oxide and its application in antimicrobial formulations and medical devices. *Applied Microbiology and Biotechnology*, vol. 88, no 2, pp. 401–407 (2010)
93. Kahrilas, P.J., Altman, K.W., Chang, A.B., Field, S.K., Harding, S.M., Lane, A.P., Lim, K., McGarvey, L., Smith, J., Irwin, R.S.: Chronic cough due to gastroesophageal reflux in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 150(6), 1341–1360 (2016)
94. Kanemitsu, Y., Kurokawa, R., Takeda, N., Takemura, M., Fukumitsu, K., Asano, T., Yap, J., Suzuki, M., Fukuda, S., Ohkubo, H., Maeno, K., Ito, Y., Oguri, T., Niimi, A.: Clinical impact of gastroesophageal reflux disease in patients with subacute/chronic cough. *Allergology International*, vol. 68, no 4, pp. 478–485 (2019) <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.04.011>
95. Kanner, R.E., Anthonisen, N.R., Connett, J.E.: Lower respiratory illnesses promote FEV1 decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic

obstructive lung disease: results from the Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 164, 358–364 (2001)

96. Kervancioglu, S., Bayram, N., Gelebek Yilmaz, F., Sanli, M., Sirikci, A.: Radiological findings and outcomes of bronchial artery embolization in cryptogenic hemoptysis. *J. Korean Med. Sci.* 30(5), 591–597 (2015)

97. Kim, V., Han, M.K., Vance, G.B., Make, B.J., Newell, J.D., Hokanson, J.E., Hersh, C.P., Stinson, D., Silverman, E.K., Criner, G.J.: The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPDGene Study. *Chest.* 140(3), 626–33 (2011)

98. Kirst, M.E., Baker, D., Li, E., Abu-Hasan, M., Wang, G.P.: Upper versus lower airway microbiome and metagenome in children with cystic fibrosis and their correlation with lung inflammation. *PLOS ONE*. Published: September. 19 (2019) <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222323>

99. Knuckles, T.L., Buntz, J.G., Paffett, M., Channell, M., Harmon, M., Cherng, T., Lucas, S.N., McDonald, J.D., Kanagy, N.L., Campen, M.J.: Formation of vascular S-nitrosothiols and plasma nitrates/nitrites following inhalation of diesel emissions. *J. Toxicol. Environ. Health.* 74(13), 828–837 (2011)

100. Lambert, G.P., Spurzem, J.R., Romberger, D.J., et al.: Tumor necrosis factor-alpha hyper-responsiveness to endotoxin in whole blood is associated with chronic bronchitis in farmers. *J. Agromedicine.* 10(1), 39–44 (2005)

101. Lancellotti, P., Zamorano, J., Habib, G., Badano, L. Edited by.: *The EACVI Textbook of Echocardiography (The European Society of Cardiology Series) 2nd Edition*. In: Lancellotti, P., Zamorano, J., Habib, G. and Badano, L.(eds.) *Oxford Medicine Online*, p.672. Springer, Oxford (2017)

102. Lee, A.L., Goldstein, R.S.: Gastroesophageal reflux disease in COPD: links and risks. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 10, 1935–1949 (2015)

103. Lemoine, J. M.: Le bronchites chroniques. *Bronchus*, vol. 15(2), pp. 129–142 (1965)
104. Leopoldo, N., Rom, W.N., Weiden, M.D.: Lung Microbiome for Clinicians. New Discoveries about Bugs in Healthy and Diseased Lungs. *Weiden Ann Am Thorac Soc.* 11(1), 108–116 (2014)
105. Lim, C.S., Rani, F.A., Tan, L.E.: Response of exhaled nitric oxide to inhaled corticosteroids in patients with stable COPD: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J.* 12(1), 218–226 (2018)
106. Long, R., Jones, R., Talbot, J., Mayers, I., Barrie, J., Hoskinson, M., Light, B.: Inhaled Nitric Oxide Treatment of Patients with Pulmonary Tuberculosis Evidenced by Positive Sputum Smears. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49(3), 1209–1212 (2005)
107. Loutsios, C., Farahi, N., Porter, L., Lok, L.S., Peters, A.M., Condliffe, A.M., Chilvers, E.R.: Biomarkers of eosinophilic inflammation in asthma. *Expert ReVol. Respir. Med.* 8(2), 143–50 (2014)
108. Lu, Z., Huang, W., Wang, L., Xu, N., Ding, Q., Cao, C.: Exhaled nitric oxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* Aug 30. 13, 2695–2705 (2018)
109. Lynch, S.V., Pedersen, O.: The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med.* 375, 2369–79 (2016)
110. Lynch, S.V.: The Lung Microbiome and Airway Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 13 (2016) Suppl 2(Suppl 5):S462-S465
111. McAleer, J.P., Kolls, J.K.: Contributions of the intestinal microbiome in lung immunity. *Eur J. Immunol.* 48, 39–49 (2018)

112. Miravittles, M., Kruesmann, F., Haverstock, D., Perroncel, R., Choudhri, S.H, Arvis, P.: Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *European Respiratory Journal*. 39, 1354-1360 (2012)
113. Monso, E., Ruiz, J., Rosell A., et al.: Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 152, 1316–1320 (1995)
114. Murphy T.F., Sethi, S.: Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, vol. 146, pp. 1067–1083 (1992)
115. Murphy, T.F., Sethi, S.: Chronic obstructive pulmonary disease: role of bacteria and guide to antibacterial selection in the older patient. *Drugs Aging*, vol. 19(10), pp 761–775 (2002)
116. Nelson, S., Mason, C.M.: The inflammatory response in chronic bronchitis. *Semin. Respi. Crit. Care Med*, vol. 21(2), pp 79–86 (2000)
117. Nevin, B.J., Broadley, K.J.: Nitric oxide in respiratory diseases. *Pharmacol. Ther.*, vol. 95, no 3, pp. 259-93 (2002)
118. Noval Rivas, M, e.a.: The microbiome in asthma. *Curr Opin Pediatr*. 28(6), 764-771 (2016)
119. Olivier, P., Loron, G., Fontaine, R.H., Pansiot, J., Dalous, J., Thi, H.P., Charriaut-Marlangue, C., Thomas, J.L., Mercier, J.C., Gressens, P., Baud, O.: Nitric oxide plays a key role in myelination in the developing brain. *J. Neuropathol. Exp. Neurol*. 69(8), 828–837 (2010)
120. Pritchett, J.M., Aslam, M., Slaughter, J.C., Ness, R.M., Garrett, C.G., Vaezi, M.F.: Efficacy of Esophageal Impedance/pH Monitoring in Patients With Refractory Gastroesophageal Reflux Disease, on and off Therapy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 7 (7), 743–748 (2009)

121. Pulvirenti, G., Parisi, G.F., Giallongo, A., Papale, M., Manti, S., Savasta, S., Licari, A., Marseglia, G.L., Leonardi, S.: Lower Airway Microbiota. *Front Pediatr.* 7, 393 (2019)
122. Raffay, T.M., Martin, R.J., Reynolds, J.D.: Can nitric oxide-based therapy prevent bronchopulmonary dysplasia? *Clin. Perinatol.* 39(3), 613–638 (2012)
123. Ricciardolo, F.L., Nijkamp, F.P., Folkerts, G.: Nitric oxide synthase (NOS) as therapeutic target for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Drug Targets.* 7(6), 721–35 (2006)
124. Roland, M., Bhowmik, A., Sapsford, R.J., et al.: Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 56, 30–35 (2001)
125. Ruisi, P., Ruisi, M.: Carboxyhemoglobin formation secondary to nitric oxide therapy in the setting of interstitial lung disease and pulmonary hypertension. *South Med. J.* 104(1), 46–48 (2011)
126. Sabatel, C., Radermecker, C., Fievez, L., Paulissen, G., Chakarov, .S, Fernandes, C., et al.: Exposure to bacterial CpG DNA protects from airway allergic inflammation by expanding regulatory lung interstitial macrophages. *Immunity.* 46, 457–473 (2017)
127. Sadeghi, M.H., Wright, C.E., Hart, S., Crooks, M., Morice, A.H.: Does FeNO Predict Clinical Characteristics in Chronic Cough? *Lung.* 196(1), 59–64 (2018)
128. Sapey, E., Stockley, R.A.: COPD exacerbations 2: Aetiology. *Thorax*, vol. 61. pp. 250–258 (2006)
129. Sapey, E., Stockley, R.A.: The Importance of Chronic Bronchitis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Bronchitis (ed. Ignacio Martin-Loeches): InTech. (2011). <http://www.intechopen.com/books/bronchitis>

130. Seemungal, T., Harper-Owen, R., Bhowmik A., et al.: Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 164, 1618–1623 (2001)
131. Selby, C., Drost, E., Lannan, S., et al.: Neutrophil retention in the lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 143, 1359–1364 (1991)
132. Sethi, S.: Bacterial infection and the pathogenesis of COPD. *Chest.* 117(5) Suppl. 1, 286–291 (2000)
133. Sethi, S., Murphy, T.F.: Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the-art review. *Clin. Microbiol. Rev.* vol 14. pp. 336–363 (2001)
134. Shekhter, A.B., Serezhenkov, V.A., Rudenko, T.G., Pekshev, A.V., Vanin, A.F.: Beneficial effect of gaseous nitric oxide on the healing of skin wounds. *Nitric oxide: biology and chemistry.* 12, 210–219 (2005)
135. Soriano, J.B., Davis, K.J., Coleman B., et al.: The Proportional Venn Diagram of Obstructive Lung Disease. Two Approximations From the United States and the United Kingdom. *Chest.* 124, 474–481 (2003)
136. Taylor, D.A., McGrath, J.L., Orr, L.M., Barnes, P.J., O'Connor, B.J.: Effect of endogenous nitric oxide inhibition on airway responsiveness to histamine and adenosine-5'-monophosphate in asthma. *Thorax*, vol. 53, no 6, pp. 483-489 (1998)
137. Toohill, R., Kuhn, J.: Role of Refluxed Acid in Pathogenesis of Laryngeal Disorders. *Am J Med.* 103(5), 100-106 (1997)
138. Turner, S.: Exhaled nitric oxide and the management of childhood asthma - yet another promising biomarker "has been" or a misunderstood gem. *Paediatr. Respir. ReVol.* pp.1526–0542 (2014)

139. Yendamuri, S.: Massive Airway Hemorrhage. *Thorac. Surg. Clin.* 25(3), 255–260 (2015). doi: 10.1016/j.thorsurg.2015.04.009
140. Vakil, N., van Zanten, S.V., Kahrilas, P., Dent, J., Jones, R.: The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol.* 101(8), 1900–1920 (2006)
141. Vestbo, J., Prescott, E., Lange, P.: Association between chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and COPD morbidity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 153, 1530–1535 (1996)
142. Vonbank, K., Ziesche, R., Higenbottam, T.W., Stiebellehner, L., Petkov, V., Schenk, P., Germann, P., Block, L.H.: Controlled prospective randomised trial on the effects on pulmonary haemodynamics of the ambulatory long term use of nitric oxide and oxygen in patients with severe COPD. *Thorax*. 58(4), 289–293 (2003)
143. White, A.J., Gompertz S., Stockley, R.A: Chronic obstructive pulmonary disease. 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, vol. 58(1), pp 73–80 (2003)
144. Wilson, R.: Evidence of bacterial infection in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Semin. Respir. Infect*, vol. 15(3), pp 208–215 (2000)
145. Wilson, R.: The role of infection in COPD. *Chest*. 113, 242–248 (1998)
146. Wu, Y.K., Su, W.L., Huang, C.Y., Yang, M.C., Chen, S.Y., Lan, C.C.: Treatment of chronic obstructive pulmonary disease in patients with different fractional exhaled nitric oxide levels. *Medicine (Baltimore)*. 97(47): e11922 (2018)
147. Zavorsky, G.S., Cao .J, Mayo N.E., et al.: Arterial versus capillary blood gases: A meta-analysis. *Respir Physiol Neurobiol.* 155(3), 268–79 (2007)
148. Zerbib F., Dulery C.: Facts and Fantasies on Extraesophageal Reflux: A Gastroenterologist Perspective. *J Clin Gastroenterol.* 51(9), 769–776 (2017)

149. Zheng, X.L., Yang, Y., Wang, B.J., Wang, J., Tang, H.Q.: Synchronous dynamic research on respiratory and intestinal microflora of chronic bronchitis rat model. *Chin J Integr Med.* 23(3), 196-200 (2017)
150. Zompatori, M., Sverzellati, N., Gentile, T. et al.: Imaging of the patient with chronic bronchitis: an overview of old and new signs. *Radiol. Med. (Torino).* 111(5), 634–639 (2006)

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача 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 broncho-pulmonary 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 гастроезофагіальною 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 гастроезофагіальною 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 інсуфляцій 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 – сьогодення 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., 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.

Продовження додатку А

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. VIII Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини» (м. Вінниця, 9-10 листопада 2015р.), форма участі – тези у збірнику конференції.

2. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Бронхіальна астма, алергія, клінічна та лабораторна імунологія – сьогодні та перспектива» (м. Київ, 29-30 березня 2018р.), форма участі – тези у збірнику конференції.

3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: Профілактика неінфекційних захворювань. Пріоритет сучасної науки та практики» (м. Харків, 20 квітня 2018р.), форма участі – тези у збірнику конференції.

4. The international research and practical conference «The development of nature sciences: problems and solutions». (BRNO, the Czech Republic, April 27-28, 2018)., форма участі – тези у матеріалах конференції.

5. V Всеукраїнська наукова конференція студентів та молодих вчених з фізіології з міжнародною участю «Фізіологія-медицині, фармації та педагогіці: Актуальні проблеми та сучасні досягнення» (м. Харків, 16 травня 2018 р.), форма участі – тези у збірнику конференції.

6. XII Міжнародна науково-практична конференція « Актуальні проблеми розвитку фізичної культури і спорту в сучасній Україні. Актуальні проблеми медицини» (м. Миколаїв, 7-8 червня 2018р.), форма участі – тези у матеріалах конференції.

7. The 3rd International scientific and practical conference “Priority directions of science development” (December 28-29, 2019) SPC “Sci-conf.com.ua” (Lviv, Ukraine. 2019.), форма участі – тези у збірнику конференції.

ДОДАТОК Б

Акти впровадження результатів дослідження (копії)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

Клінічної лікарні «Феофанія»


 Семенів І.П.
 «30» грудня 2019 р.

АКТ

впровадження інновації у практику результату наукового дослідження
 ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського
 національної академії медичних наук України»

1. **Назва пропозиції:** Підвищення ефективності лікування хворих на загострення хронічного бронхіту шляхом застосування в комплексному лікуванні інтрабронхіальних інфузій монооксиду азоту.

2. **Коли і ким запропоновано (назва установи розробника, автор):** ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» Укладачі: Г. В. Макарова, О. М. Рекалова.

3. **Джерело інформації, вид інновації:** Вплив інтрабронхіальних інфузій монооксиду азоту на бактеріальне навантаження слизової бронхів при лікуванні хворих на хронічний бронхіт // Г. В. Макарова, О. М. Рекалова та ін. / Укр.пульмонол. журн. – 2019. – № 2. – С. 27–31.

4. **Місце впровадження:** Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами.

5. **Назва структурного підрозділу:** центр бронхології та інтервенційної пульмонології.

6. **Строки впровадження:** з 01.10.2019р. по 27.12.2019 р.

7. **Результати впровадження:** Впровадження в практичну нововведення дозволяє підвищити точність визначення активності запального процесу у хворих на загострення хронічного бронхіту, підвищує ефективність лікування шляхом застосування інтрабронхіальних інфузій монооксиду азоту та підвищує якість надання пульмонологічної допомоги.

8. **Зауваження і пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження: _____ А.В. Сергієнко

«30» _____ 20 19 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

Клінічної лікарні «Феофанія»



Семенів І.П.

2019 р.

АКТ

**впровадження інновації у практику результату наукового дослідження
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського
національної академії медичних наук України»**

1. Назва пропозиції: Підвищення ефективності лікування хворих на загострення хронічного бронхіту шляхом застосування в комплексному лікуванні інтрабронхіальних інфузій монооксиду азоту.

2. Коли і ким запропоновано (назва установи розробника, автор): ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» Укладачі: Г. В. Макарова, О. М. Рекалова.

3. Джерело інформації, вид інновації: Вплив інтрабронхіальних інфузій монооксиду азоту на бактеріальне навантаження слизової бронхів при лікуванні хворих на хронічний бронхіт // Г. В. Макарова, О. М. Рекалова та ін. / Укр.пульмонол. журн. – 2019. – № 2. – С. 27–31.

4. Місце впровадження: Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами.

5. Назва структурного підрозділу: центр пульмонології, алергології та клінічної імунології.

6. Строки впровадження: з 01.10.2019р. по 27.12.2019 р.

7. Результати впровадження: Впровадження в практичну нововведення дозволяє підвищити точність визначення активності запального процесу у хворих на загострення хронічного бронхіту, підвищує ефективність лікування шляхом застосування інтрабронхіальних інфузій монооксиду азоту та підвищує якість надання пульмонологічної допомоги.

8. Зауваження і пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження: _____ І.С. М'ясний

« 30 » 12 20 19 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор центру прогресивної
медицини та реабілітації «Rea+Med»

Дроботун О.С.

«27» XII 2019 р.

АКТ

**впровадження інновації у практику результату наукового дослідження
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського
національної академії медичних наук України»**

1. **Назва пропозиції:** Підвищення ефективності лікування хворих на загострення хронічного бронхіту шляхом застосування в комплексному лікуванні інтрабронхіальних інфузій монооксиду азоту.
2. **Коли і ким запропоновано (назва установи розробника, автор):** ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» Укладачі: Г. В. Макарова, О. М. Рекалова.
3. **Джерело інформації, вид інновації:** Вплив інтрабронхіальних інфузій монооксиду азоту на бактеріальне навантаження слизової бронхів при лікуванні хворих на хронічний бронхіт // Г. В. Макарова, О. М. Рекалова та ін. / Укр.пульмонол. журн. – 2019. – № 2. – С. 27–31.
4. **Місце впровадження:** Центр прогресивної медицини та реабілітації «Rea+Med» (м. Миколаїв)
5. **Назва структурного підрозділу:** кабінет ендоскопії.
6. **Строки впровадження:** з 01.10.2019р. по 27.12.2019 р.
7. **Результати впровадження:** Впровадження в практичну нововведення дозволяє підвищити точність визначення активності запального процесу у хворих на загострення хронічного бронхіту, підвищує ефективність лікування шляхом застосування інтрабронхіальних інфузій монооксиду азоту та підвищує якість надання пульмонологічної допомоги.
8. **Зауваження і пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження: _____ А.О. Авраменко

«27» XII 2019 р.



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор Чорноморського
національного університету імені Петра Могили

д. мед. н. Іщенко

2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Підвищення ефективності лікування хворих на загострення хронічного бронхіту шляхом застосування в комплексному лікуванні інтрабронхіальних інфузій монооксиду азоту.
2. **Установа-розробник, її адреса, автор:** ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» (вулиця Миколи Амосова, 10, Київ, 03038). Укладачі: Г. В. Макарова, О. М. Рекалова.
3. **Джерела інформації:**
Вплив інтрабронхіальних інфузій монооксиду азоту на бактеріальне навантаження слизової бронхів при лікуванні хворих на хронічний бронхіт // Г. В. Макарова, О. М. Рекалова та ін. / Укр.пульмонол. журн. – 2019. – № 2. – С. 27–31.
4. **Де впроваджено:** на кафедрі медико-біологічних основ спорту та фізичної реабілітації Чорноморського національного університету імені Петра Могили при проведенні лекцій та практичних занять.
5. **Терміни впровадження:** 2019-2020 навч. рік.
6. **Результати впровадження:** використання результатів наукових досліджень Макаровою Г.В, Рекаловою О.М. у навчальному процесі дозволяє розширити уявлення студентів про вплив монооксиду азоту на патологічний процес у бронхах.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.
8. **Затверджено** на засіданні кафедри «8» листопада 2019 р., протокол № 3

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри медико-біологічних
основ спорту та фізичної реабілітації
Чорноморського національного університету
імені Петра Могили МОЗ України

д.мед.н. А.О. Авраменко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Начальник Національного
військово-медичного клінічного
центру «Головний військовий
клінічний госпіталь»

Генерал-майор медичної служби

Казмірчук А.П.

02 2020 р.



АКТ

**впровадження інновації у практику результату наукового дослідження
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського
національної академії медичних наук України»**

1. Назва пропозиції: Підвищення ефективності лікування хворих на загострення хронічного бронхіту шляхом застосування в комплексному лікуванні інтрабронхіальних інфузій монооксиду азоту.

2. Коли і ким запропоновано (назва установи розробника, автор): ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» Укладачі: Г. В. Макарова, О. М. Рекалова.

3. Джерело інформації, вид інновації: Вплив інтрабронхіальних інфузій монооксиду азоту на бактеріальне навантаження слизової бронхів при лікуванні хворих на хронічний бронхіт // Г. В. Макарова, О. М. Рекалова та ін. / Укр.пульмонол. журн. – 2019. – № 2. – С. 27–31.

4. Місце впровадження: Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь»

5. Назва структурного підрозділу: Клініка пульмонології (з палатами для хіміотерапії).

6. Строки впровадження: з 01.11.2019р. по 10.02.2020 р.

7. Результати впровадження: Впровадження в практичну нововведення дозволяє підвищити точність визначення активності запального процесу у хворих на загострення хронічного бронхіту, підвищує ефективність лікування шляхом застосування інтрабронхіальних інфузій монооксиду азоту та підвищує якість надання пульмонологічної допомоги.

8. Зауваження і пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Начальник клініки

пульмонології (з палатами для хіміотерапії) _____ В.В. Дяченко

« 24 » 02 20 20 р.