INFUSION &CHEMOTHERAPY

2 / 2020
КВІТЕНЬ/APRIL • ЧЕРВЕНЬ/JUNE

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ / SCIENTIFIC JOURNAL

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ

Вірусне навантаження як маркер ризику тяжкого перебігу та прогресування COVID-19: огляд

Ю.І. Фещенко 5

ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

Інфузійна терапія анафілактичного шоку

М.І. Гуменюк, Г.Л. Гуменюк, С.Г. Опімах 21

ACTUAL PROBLEM

Viral load as a marker of the risk of severe course and progression of COVID-19: a review

Y.I. Feshchenko 5

REVIEW ARTICLE

Anaphylactic shock infusion therapy

M.I. Gumeniuk, G.L. Gumeniuk, S.G. Opimakh 21

НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО

INCURE

ISSN 2663-0338

INFUSION &CHEMOTHERAPY

2 / 2020
КВІТЕНЬ/APRIL •
ЧЕРВЕНЬ/JUNE

ІНФУЗІЯ & ХІМІОТЕРАПІЯ
НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ
INFUSION & CHEMOTHERAPY
SCIENTIFIC JOURNAL

DOI: 10.32902/2663-0338
ISSN 2663-0338

Заснований у жовтні 1997 року під назвою «Український Хіміотерапевтичний Журнал».
З 2016 року випускається за підтримки Громадської Спілки «Асоціація з інтенсивного лікування інфекційних захворювань» (INCURE).
З 2018 року випускається під назвою «Інфузія & Хіміотерапія».
Засновники: ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
і Громадська Спілка «Асоціація з інтенсивного лікування інфекційних захворювань» (INCURE).

ПОЧЕСНИЙ РЕДАКТОР
Ю.І. Фещенко

РЕДАКТОРИ ВИПУСКУ
О.С. Денисов
Т.А. Спринсян

HONORARY EDITOR
Y.I. Feshchenko

PRODUCTION EDITORS
O.S. Denysov
T.A. Sprynsian

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР
М.І. Гуменюк

EDITOR-IN-CHIEF
M.I. Gumeniuk

ЗАСТУПНИК ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА
Я.О. Дзюблик

АДМІНІСТРАТОР
Л.Д. Канцидайло

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF
Ya.O. Dziublyk

ADMINISTRATOR
L.D. Kantsydailo

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ
Д.О. Бутов
Н.Г. Горовенко
Г.Л. Гуменюк
С.В. Зайков
Д.І. Іванов
Л.І. Конопкина
В.А. Краснов (Росія)
Д.В. Краснов (Росія)
М.М. Кужко
Н.А. Литвиненко
В.М. Мельник
В.П. Мельник
Т. Міхаеску (Румунія)
Ю.М. Мостовой
М.М. Островський
Н.Н. Парпієва (Узбекистан)
Р. Русламі (Індонезія)
І. Соловіц (Словакія)
Т.В. Тлустова
Й.М. Чакайя (Кенія)
В.Ф. Чехун
В.П. Широбоков

EDITORIAL BOARD
D.O. Butov
N.H. Horovenko
G.L. Gumeniuk
S.V. Zaikov
D.I. Ivanov
L.I. Konopkyna
V.A. Krasnov (Russia)
D.V. Krasnov (Russia)
M.M. Kuzhko
N.A. Lytvynenko
V.M. Melnyk
V.P. Melnyk
T. Mihaescu (Romania)
Y.M. Mostovoj
M.M. Ostrovskyi
N.N. Parpieva (Uzbekistan)
R. Ruslami (Indonesia)
I. Solovic (Slovakia)
T.V. Tlustova
J. Chakaya (Kenya)
V.F. Chekhun
V.P. Shyrobokov

Реєстраційне свідоцтво: КВ № 23573-13413ПР від 27.09.2018. Статті прорецензовано. Рекомендовано до друку Вченою радою Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України». Протокол №7 від 23.06.2020. Підписано до друку 24.06.2020.

Періодичність випуску — 4 рази на рік. Наклад – 1000 прим.
Адреса редакції: 10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна. Електронна адреса: info@incure.info Тел.: +380665134849

Журнал розміщується на сайті Національної наукової бібліотеки України ім. В.І. Вернадського
http://www.irbis-nbuv.gov.ua/
Журнал індексується наукометричними ресурсами Crossref, Google Scholar, World Cat

Електронна версія журналу розміщується на incure.info/journal,
а також на офіційному сайті НІФП НАМН: www.ifp.kiev.ua/doc/journals/ic.htm

Друк: ПП «МАСТЕР ПРИНТ», 2, вул. Генерала Шаповала, м. Київ, 01035.

НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО

© Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», 2020

INCURE COMMUNICABLE DISEASES INTENSIVE CARE ASSOCIATION

© Громадська Спілка «Асоціація з інтенсивного лікування інфекційних захворювань» (INCURE), 2020

ISSN 2663-0338
9 772663 033008

ЗМІСТ

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ

Вірусне навантаження як маркер ризику тяжкого перебігу та прогресування COVID-19: огляд

Ю.І. Фещенко 5

ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

Методи візуалізації в діагностиці негоспітальної пневмонії (COVID-19)

М.І. Гуменюк, В.І. Ігнатьєва, М.І. Линник, Г.Л. Гуменюк, В.А. Святненко, М.Г. Палівода 11

Інфузійна терапія анафілактичного шоку

М.І. Гуменюк, Г.Л. Гуменюк, С.Г. Опімах 21

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження розподілу частинок аерозолю інгаляційних препаратів за допомогою каскадного імпактора

Д.В. Добрянський, Д.В. Голишкін, О.В. Лось, А. Балацький, О. Трошина 28

Оцінка впливу та переносимості інгаляційного введення гіпертонічного 7 % натрію хлориду з гіалуроновою кислотою при хронічному обструктивному захворюванні легень

Л.Д. Тодоріко 34

Потенційний вплив реагування на COVID-19 на туберкульоз у країнах із високим рівнем його поширеності: аналіз методом моделювання 44

ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД

Оптимізація циркадіанних схем інфузії препаратів для персоналізованої хронотерапії раку

Р.Дж.У. Гілл, П.Ф. Інномінато, Ф. Леві, А. Баллеста 49

АКТУАЛЬНІ ПОДІЇ

Форум EPTRI 2020: наукові розробки покликані вдосконалити реальну педіатричну практику 63

ЮВІЛЕЙ

Сергія Вікторовича Зайкова з ювілеєм! 65

Вітаємо Людмилу Іванівну Конопкіну! 66

CONTENT

ACTUAL PROBLEM

Viral load as a marker of the risk of severe course and progression of COVID-19: a review

Y.I. Feshchenko 5

REVIEW ARTICLE

Methods of visualization in the diagnosis of COVID-19 community-acquired pneumonia

M.I. Gumeniuk, V.I. Ignatieva, M.I. Lynnyk, G.L. Gumeniuk, V.A. Svyatnenko, M. G Palivoda 11

Anaphylactic shock infusion therapy

M.I. Gumeniuk, G.L. Gumeniuk, S.G. Opimakh 21

ORIGINAL STUDY

Investigation of the distribution of particles of drugs with the help of cascade impactor

D.V. Dobrianskyi, D.V. Holyshkin, O.V. Los, A. Balatskyi, O. Troshyna 28

Estimation of influence and tolerance of inhalations of hypertonic 7 % saline together with hyaluronic acid in chronic nonspecific pulmonary diseases

L.D. Todoriko 34

The potential impact of the COVID-19 response on tuberculosis in high-burden countries: a modelling analysis 44

FOREIGN EXPERIENCE

Optimizing circadian drug infusion schedules towards personalized cancer chronotherapy

R.J.W. Hill, P.F. Innominato, F. Lévi, A. Ballesta 49

ACTUAL EVENTS

EPTRI Forum 2020: scientific developments aimed at improvement of real pediatric practice 63

ANNIVERSARY

We congratulate Sergij Viktorovych Zajkov! 65

We congratulate Lyudmyla Ivanivna Konopkina! 66

УДК: 616.986.988.036-085(047.1)

Вірусне навантаження як маркер ризику тяжкого перебігу та прогресування COVID-19: огляд

Ю.І. Фещенко
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ
Конфлікт інтересів: відсутній

ОБҐРУНТУВАННЯ. Клінічний перебіг коронавірусної хвороби (COVID-19) у осіб, інфікованих SARS-CoV-2, є дуже варіабельним: від відсутності будь-яких симптомів до вкрай тяжких вірусних пневмоній із розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому. У цьому контексті значний інтерес становить вивчення особливостей перебігу захворювання залежно від показника вірусного навантаження (ВН).
МЕТА. Розглянути результати новітніх клінічних досліджень, присвячених оцінці ВН у різних біологічних зразках і його кореляції з тяжкістю клінічного перебігу COVID-19.
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Протягом перших місяців 2020 року в науковій медичній літературі були представлені результати декількох досліджень, у ході яких вивчався зв'язок між ВН і тяжкістю перебігу COVID-19. Було встановлено, що показники ВН є високими на початку захворювання, при цьому в мокротинні вони вище, ніж у мазках із глотки та слизової оболонки носа. Порівняно з легким перебігом COVID-19 у разі тяжкого перебігу відзначаються вище ВН і триваліше виділення вірусу в навколишнє середовище. Крім того, високе ВН асоціюється зі значним підвищенням рівнів запальних цитокінів, ризиком прогресування захворювання й несприятливим прогнозом.
ВИСНОВКИ. ВН може розглядатись як фактор ризику та предиктор тяжкого перебігу COVID-19, а заходи, спрямовані на ефективне зниження ВН на кожній стадії хвороби, та вдосконалення протиінфекційного контролю мають допомогти оптимізувати лікування й запобігти поширенню інфекції.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: коронавірусна хвороба, COVID-19, SARS-CoV-2, вірусне навантаження, тяжкість перебігу, прогресування.

Viral load as a marker of the risk of severe course and progression of COVID-19: a review

Y.I. Feshchenko
National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine, Kyiv
Conflict of interest: none

BACKGROUND. Clinical course of coronavirus disease (COVID-19) in patients infected by SARS-CoV-2 varies from the absolute absence of symptoms to the extremely severe viral pneumonias with the development of acute respiratory distress syndrome. In this context, investigation of the peculiarities of disease course in dependence of viral load (VL) is very interesting.
OBJECTIVE. The aim of this paper is to analyze the results of novel clinical studies, dedicated to VL estimation in different biological specimens and its correlation with the severity of COVID-19 clinical course.
RESULTS AND DISCUSSION. During the first months of 2020 there were published some scientific studies, which analyzed the association between VL and the severity of COVID-19 clinical course. It was established that VL was high at the beginning of the disease; in the sputum its value was higher than in throat and nasal swabs. In comparison to the mild course of COVID-19, severe course is characterized by higher VL and longer release of the virus into the environment. Apart from that, high VL is associated with the significant increase of proinflammatory cytokines' levels, risk of disease progress and unfavorable prognosis.
CONCLUSIONS. VL can be considered a risk factor and the predictor of severe course of COVID-19. Measures, aimed at the effective decrease of VL on each stage of the disease, and the improvement of antiepidemic control must help to optimize the treatment and prevent the spread of infection.

KEY WORDS: coronavirus disease, COVID-19, SARS-CoV-2, viral load, course severity, progress.

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-5-10

Вирусная нагрузка как маркер риска тяжелого течения и прогрессирования COVID-19: обзор

Ю.И. Фещенко
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев
Конфликт интересов: отсутствует

ОБОСНОВАНИЕ. Клиническое течение коронавирусной болезни (COVID-19) у лиц, инфицированных SARS-CoV-2, весьма вариабельно: от отсутствия каких-либо симптомов до крайне тяжелых вирусных пневмоний с развитием острого респираторного дистресс-синдрома. В этом контексте значительный интерес представляет изучение особенностей течения заболевания в зависимости от показателя вирусной нагрузки (ВН).
ЦЕЛЬ. Рассмотреть результаты новейших клинических исследований, посвященных оценке ВН в различных биологических образцах и ее корреляции с тяжестью клинического течения COVID-19.
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. В течение первых месяцев 2020 года в научной медицинской литературе были представлены результаты нескольких исследований, в ходе которых изучалась связь между ВН и тяжестью течения COVID-19. Было установлено, что показатели ВН являются высокими в начале заболевания, при этом в мокроте они выше, чем в мазках из глотки и слизистой оболочки носа. В сравнении с легким течением COVID-19 при тяжелом течении отмечаются более высокая ВН и более длительное выделение вируса в окружающую среду. Кроме того, высокая ВН ассоциируется со значительным повышением уровней воспалительных цитокинов, риском прогрессирования заболевания и неблагоприятным прогнозом.
ВЫВОДЫ. ВН может рассматриваться как фактор риска и предиктор тяжелого течения COVID-19, а меры, направленные на эффективное снижение ВН на каждой стадии болезни, и усовершенствование противоинфекционного контроля должны помочь оптимизировать лечение и предупредить распространение инфекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коронавирусная болезнь, COVID-19, SARS-CoV-2, вирусная нагрузка, тяжесть течения, прогрессирование.

Вступ. У грудні минулого року світ уперше стикнувся з новим надзвичайно серйозним викликом – коронавірусною хворобою (COVID-19), стрімке поширення котрої вже 11 березня 2020 року було визнано Всесвітньою організацією охорони здоров'я пандемією [1]. Протягом кількох перших місяців боротьби з COVID-19 стало зрозуміло, що її клінічний перебіг у інфікованих осіб є дуже варіабельним: від відсутності будь-яких симптомів до вкрай тяжких вірусних пневмоній із розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому та поліорганної недостатності. За даними звіту китайського Центру контролю захворюваності щодо підтверджених випадків COVID-19 (n=44 415) спектр варіантів клінічного перебігу має такий вигляд: легкий перебіг – 81 % (36 160 випадків), тяжкий перебіг (задишка, гіпоксія, ураження ⩾50 % легені при візуалізації) – 14 % (6168 випадків), критичний перебіг (дихальна й поліорганна недостатність, шок) – 5 % (2087 випадків) [2].

Коронавірусна інфекція поширюється переважно повітряно-краплинним шляхом: віруси, що виділяє інфікована особа при чханні та кашлі, потрапляють у верхні дихальні шляхи здорової людини, де розпочинається їх реплікація [3, 4]. Вирішальну роль у забезпеченні тропності вірусу до клітин організму-хазяїна відіграє шипоподібний білок S, який має два домени (S1 і S2) та наразі розглядається як основна мішень для розробки вакцини проти коронавірусної інфекції [5, 7]. Процес реплікації вірусу у верхніх дихальних шляхах може супроводжуватися характерними симптомами (біль у горлі, лихоманка, слабкість) або мати безсимптомний перебіг, однак у разі проведення на цьому етапі вірусологічного дослідження його результати вже будуть позитивними [3]. Далі, щоби проникнути в клітини альвеол, SARS-CoV-2 зв'язується з клітинними рецепторами ACE2, які крім легень у великій кількості наявні в шлунково-кишковому тракті, нирках, серці та кишечнику [3, 6].

Яким саме буде клінічний перебіг COVID-19 у конкретного пацієнта, ймовірно, залежатиме від факторів як із боку його організму (вік, наявність супутніх захворювань, особливості імунологічної реактивності тощо), так і пов'язаних із самим вірусом SARS-CoV-2 та шляхом його передачі. У цьому контексті значний інтерес становлять визначення інфікувальної дози SARS-CoV-2 (найменшої його кількості, здатної спричинити розвиток інфекції) та вивчення особливостей перебігу захворювання залежно від показника вірусного навантаження (ВН). Як відомо, ВН відображає кількість вірусних часток у певному об'ємі біологічної рідини зараженого організму (копій/мл) і є одним із критеріїв тяжкості перебігу вірусної інфекції: що воно вище, то тяжчою є форма захворювання та його контагіозність. Своєю чергою, зниження ВН на тлі противірусної терапії є надійним критерієм її успішності. Зокрема, регулярний моніторинг ВН широко застосовується лікарями у веденні пацієнтів із такими хронічними інфекціями, як вірусні гепатити B/C та тяжкі респіраторні інфекції. Показники ВН виступають як діагностичними та прогностичними маркерами,

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-5-10

так і предикторами прогресування цих інфекційних захворювань і ризику виникнення їх серйозних ускладнень. Було доведено, що в інфікованих вірусом гепатиту B (HBV) осіб рівень ДНК HBV у сироватці крові корелює з ризиком розвитку цирозу печінки. Кумулятивна частота виникнення цього ускладнення достовірно збільшувалася в міру підвищення ВН ДНК HBV та коливалася в діапазоні від 4,5 % у пацієнтів із ВН <300 копій/мл до 36,2 % у пацієнтів із ВН ≥10^6 копій/мл (p<0,001). Окрім того, ВН ДНК HBV виступало найпотужнішим предиктором прогресування захворювання до стадії цирозу [8]. В іншому проспективному когортному дослідженні за участі 3653 інфікованих HBV осіб було підтверджено, що підвищений рівень ДНК HBV у сироватці крові (≥10 000 копій/мл) є потужним предиктором ризику гепатоцелюлярної карциноми, причому незалежно від рівня HBeAg, сироваткового рівня аланінамінотрансферази та наявності цирозу печінки [9]. Що стосується хронічного вірусного гепатиту С, то кількісна оцінка ВН РНК вірусу гепатиту С (HCV) у сироватці крові має першочергове значення як у діагностиці HCV-інфекції, так і в оцінці ефективності етіотропної противірусної терапії. У нелікованих пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С сироваткова концентрація РНК HCV зазвичай стабільна та становить від 4 до 8 $\log_{10}$ МО/мл [10]. Наразі як глобальна мета лікування хронічного вірусного гепатиту С розглядається повна елімінація HCV з організму пацієнта: надійним її критерієм і фактичним виліковуванням пацієнта вважається досягнення стійкої вірусологічної відповіді, тобто повної відсутності РНК HCV у сироватці крові через 24 тижні після завершення противірусної терапії та надалі. Показано, що навіть серед інфікованих HCV пацієнтів із прогресивним фіброзом або цирозом печінки досягнення стійкої вірусологічної відповіді асоціюється з достовірним зниженням смертності як від усіх причин, так і від уражень печінки [11].

Останніми роками значна увага також приділялася вивченню значення ВН у пацієнтів із тяжким перебігом респіраторних вірусних інфекцій, зокрема грипу. При тяжких формах грипу з розвитком вірусної пневмонії виявляють високе ВН і тривалу наявність вірусу в бронхоальвеолярному вмісті. Нещодавно в ретроспективному обсерваційному дослідженні було підтверджено взаємозв'язок між ВН і наслідками інфікування в дорослих пацієнтів, госпіталізованих із лабораторно підтвердженим діагнозом грипу. Високе ВН було констатовано в 11,29 % пацієнтів, і саме в них частіше виявляли аномальні зміни на рентгенограмах органів грудної клітки (p=0,015) та лімфопенію (p=0,097) [12]. Зв'язок між показниками ВН і патологічними змінами при комп'ютерній томографії (КТ) грудної клітки було продемонстровано при грипі А (H1N1). Максимальні показники ВН спостерігалися в ранній фазі захворювання; середнє ініціальне ВН було достовірно вищим за наявності КТ-ознак вірусної пневмонії, ніж у разі нормальної рентгенологічної картини [13]. Оцінюючи ВН у мазках із носоглотки, взятих у амбулаторних і госпіталізованих пацієнтів із респіраторними інфекціями, канадські дослідники отримали цікаві дані: середнє ВН у хворих на грип A/H3N2 загалом було вищим, аніж у осіб із грипом В. Проте при порівнянні показників ВН у амбулаторних і госпіталізованих пацієнтів було встановлено, що воно є вищим у госпіталізованих осіб з інфекцією, спричиненою вірусом грипу В [14].

Вочевидь, визначення ВН у динаміці є доцільним і у хворих на COVID-19. Наразі виконано вже декілька попередніх досліджень, у ході яких вивчався зв'язок між ВН і тяжкістю перебігу захворювання. Їх результати, безумовно, можуть мати важливе значення для оцінки ефективності противірусної терапії, здійснення протиінфекційного контролю в лікувальних закладах і вжиття протиепідемічних заходів на рівні держави.

Що показали попередні дослідження з оцінки ВН у пацієнтів із COVID-19?

Зразки для вірусологічного дослідження, що проводиться за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), можуть бути взяті як із верхніх дихальних шляхів (мазки з носоглотки/ротоглотки, слина), так і з нижніх (мокротиння, аспірат трахеї, отримана при проведенні бронхоальвеолярного лаважу рідина). Крім того, для тестування можуть використовуватися зразки крові та фекалій [7]. Зміни ВН на різних етапах перебігу COVID-19 свідчать про динамічні зміни стадій захворювання, при цьому наразі є всі підстави вважати, що високий рівень реплікації вказує на його прогресивний характер [3]. Так, уже в лютому 2020 року китайськими вченими у впливовому науковому виданні The New England Journal of Medicine було наведено одні з перших даних моніторингу ВН у мазках зі слизової оболонки верхніх дихальних шляхів 18 пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2 [15]. Загалом було відібрано 72 мазки з порожнини носа та 72 мазки з глотки. Вище ВН відзначалося незабаром після появи симптомів, при цьому його показники в мазках із порожнини носа виявилися вищими за такі в мазках із глотки. Проведений аналіз засвідчив, що патерн виділення РНК вірусу SARS-CoV-2 нагадує такий у пацієнтів із грипом. Того самого місяця повідомлення про ВН РНК SARS-CoV-2 у різних клінічних зразках (мазки з глотки, мокротиння, сеча, кал), серійно відібраних у 82 пацієнтів із COVID-19, з'явилися на сторінках The Lancet Infectious Diseases [16]. Показник ВН варіював від 641 копій/мл до 1,34 × 10^{11} копій/мл; медіана ВН становила 7,99 × 10^4 у мазках із глотки та 7,52 × 10^5 – у зразках мокротиння. Загалом дослідниками також було констатовано високе ВН на початку захворювання (>1 × 10^6 копій/мл).

Дослідження щодо кількісного визначення й аналізу ВН у 76 інфікованих SARS-CoV-2 пацієнтів також було виконано F. Yu та співавторами [17]. За допомогою двох методів (ПЛР у режимі реального часу та цифрова краплинна ПЛР) було протестовано 323 різні біологічні зразки (мазки зі слизової оболонки носа, глотки, мокротиння, кров і сеча). При порівнянні показників ВН у різних зразках, узятих із респіраторного тракту, було виявлено, що середнє ВН у мокротинні було достовірно вищим, аніж у мазках із глотки (p<0,001) та слизової оболонки носа (p<0,001). Отже, показник ВН у мокротинні є кращим індикатором реплікації вірусу в організмі, ніж у мазках зі слизової оболонки носа та глотки. Також було підтверджено, що ВН на ранній і прогресивній стадії захворювання було статистично

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-5-10

достовірно вищим, аніж на стадії реконвалесценції (p<0,001). Автори дійшли висновку: хоча ПЛР у режимі реального часу є чутливим і надійним методом діагностики, цифрова краплинна ПЛР є оптимальним методом дослідження біологічних зразків із низьким ВН.

Нещодавно на сторінках авторитетного видання BMJ були представлені результати ретроспективного когортного дослідження з оцінки динаміки ВН на різних стадіях прогресування COVID-19 і тяжкості її клінічного перебігу в 96 пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2 у китайській провінції Чжецзян у січні-березні 2020 року та госпіталізованих до спеціалізованої лікарні з лабораторно підтвердженим діагнозом [18]. У 22 хворих було констатовано легкий перебіг COVID-19, у 74 – тяжкий. Із метою оцінки ВН (кількісна оцінка РНК SARS-CoV-2) у динаміці в цих пацієнтів було загалом відібрано й оцінено 3497 біологічних зразків різних типів (мазки зі слизової оболонки респіраторного тракту, сироватка крові, кал, сеча). Отримані результати зіставили з епідеміологічними та клініко-лабораторними характеристиками захворювання, а також із даними щодо проведеного лікування та його наслідків. Інфекція SARS-CoV-2 була підтверджена в усіх 96 пацієнтів у зразках, узятих із респіраторного тракту. З них РНК вірусу також була виявлена в зразках калу 59 % хворих і в сироватці крові 41 % хворих. Частота виявлення SARS-CoV-2 у взятих із респіраторного тракту зразках знижувалася з плином часу: з 95 % на 1-му тижні від появи симптомів до 54 % на 4-му тижні хвороби з подальшим отриманням негативних результатів. Водночас частота отримання позитивних результатів при дослідженні зразків калу та сироватки крові поступово збільшувалася починаючи з 1-го тижня, а знижувалася – з 3-го тижня хвороби. Позитивний результат тестування на наявність SARS-CoV-2 був виявлений у взятому на 10-й день хвороби зразку сечі лише 1 пацієнта, котрий перебував у критичному стані. Медіана тривалості виділення вірусу з калом (22 доби, міжквартильний діапазон – 17-31 доба) виявилася достовірно більшою, ніж у зразках із респіраторного тракту (18 діб, міжквартильний діапазон – 13-29 діб; P=0,02) та в сироватці крові (16 діб, міжквартильний діапазон – 11-21 доба; P<0,001). В осіб із тяжким перебігом захворювання РНК вірусу в зразках із респіраторного тракту виявлялася протягом достовірно тривалішого часу (медіана – 21 доба, міжквартильний діапазон – 14-30 діб), аніж у пацієнтів із легким перебігом (14 діб, міжквартильний діапазон – 10-21 доба; P=0,04). ВН істотно відрізнялося в різних типах зразків: було найвищим у зразках із респіраторного тракту, найнижчим – у зразках сироватки крові та проміжним – у зразках калу. У зразках із респіраторного тракту достовірно вище ВН було відзначено в пацієнтів із тяжким перебігом хвороби порівняно з хворими з легким її перебігом. У групі пацієнтів із легким перебігом ВН у респіраторному тракті досягало максимуму на 2-му тижні від початку захворювання, тоді як у хворих із тяжким перебігом ВН залишалося високим навіть на 3-му тижні. Крім того, було встановлено, що виділення вірусу SARS-CoV-2 є тривалішим у пацієнтів віком понад 60 років і в осіб чоловічої статі. Отримані в ході цього дослідження результати надають цінну інформацію для вдосконалення заходів протиінфекційного контролю, особливо при роботі з пацієнтами на пізніх стадіях хвороби та з тяжким її перебігом.

Кореляція між ВН, визначеним у мазках із носоглотки, та кількістю лімфоцитів у периферичній крові й тяжкістю перебігу COVID-19 була проаналізована в ході ретроспективного дослідження, проведеного на базі госпіталю Університету м. Наньчан (Китай) [19]. До нього було включено 76 пацієнтів із пневмонією, спричиненою SARS-CoV-2 (46 – із легким перебігом і 30 – із тяжким). У всіх пацієнтів брали мазки з носоглотки в різні моменти часу (≥3 разів) і виконували тестування на наявність РНК SARS-CoV-2 методом кількісної ПЛР у режимі реального часу. Також аналізували в динаміці показники загального та біохімічного аналізу крові. Було підтверджено, що ВН РНК SARS-CoV-2 у мазках із носоглотки, взятих у пацієнтів із тяжким перебігом захворювання, було достовірно вище, ніж у пацієнтів із легким перебігом. У групі тяжкого перебігу COVID-19 відзначалося статистично значуще зменшення кількості лімфоцитів, $CD4^+$ Т-лімфоцитів і $CD8^+$ Т-лімфоцитів і негативна кореляція цих показників із ВН РНК SARS-CoV-2 (p<0,001): що вищим було ВН, то вираженішими виявлялися лімфопенія й ураження органів-мішеней. Це свідчить про те, що лімфопенія та зменшення кількості субпопуляцій Т-лімфоцитів, на які безпосередньо впливає ВН, тісно пов'язані з прогресуванням захворювання. У пацієнтів із тяжким перебігом було також продемонстровано підвищення рівнів запальних цитокінів (таких як інтерлейкін-2, -6 та -8), достовірне збільшення протромбінового часу, рівнів D-димеру, фібриногену, маркерів ураження міокарда (лактатдегідрогенази та тропоніну Т). При цьому ВН РНК SARS-CoV-2 позитивно корелювала з протромбіновим часом, рівнями лактатдегідрогенази та високочутливого тропоніну Т у пацієнтів із COVID-19. На думку авторів дослідження, це може вказувати на прямий вплив ВН на ураження органів і порушення їх функціонування. Крім того, було встановлено, що пацієнтам із групи легкого перебігу захворювання знадобилося менше часу для досягнення негативного результату вірусологічного тестування порівняно з пацієнтами з тяжким перебігом (Z= -6,713; p<0,001). На підставі отриманих результатів авторами дослідження було зроблено висновок, що ВН РНК SARS-CoV-2, визначене в назофарингеальних мазках, тісно пов'язане з тяжкістю перебігу COVID-19.

Про кореляцію ВН РНК SARS-CoV-2 у зразках мокротиння з ризиком прогресування COVID-19 у квітні цього року китайські дослідники повідомили в журналі Critical Care [20]. Вони виконали ретроспективний аналіз вірусологічних, демографічних, епідеміологічних і клінічних даних 92 пацієнтів із підтвердженим діагнозом COVID-19, госпіталізованих в один стаціонар у провінції Чжецзян. На момент госпіталізації 30 із них мали тяжкий перебіг захворювання, 62 – середньотяжкий або легкий (у 11 із них стан погіршився до тяжкого під час перебування в стаціонарі). Вихідні показники ВН у зразках мокротиння з нижніх дихальних шляхів порівнювали в пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 та у хворих із легким або середньотяжким перебігом на момент госпіталізації. Крім того, ВН порівнювали в пацієнтів,

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-5-10

стан яких погіршився до тяжкого в період перебування в стаціонарі, та в осіб без погіршення стану під час лікування. Вибір на користь дослідження саме зразків мокротиння з нижніх дихальних шляхів був зумовлений тим, що в них зазвичай виявляють вищі показники ВН SARS-CoV-2, ніж у мазках із носоглотки чи ротоглотки [16, 17]. Результати аналізу показали, що пацієнти з тяжким перебігом COVID-19 мали вище ВН у зразках мокротиння, ніж пацієнти з легким або середньотяжким перебігом. Ба більше, в зразках мокротиння, взятих у пацієнтів, стан яких погіршився до тяжкого вже під час перебування в лікарні, також відзначалося достовірно вище ВН порівняно з хворими в стабільному стані (p=0,008). Отже, аналіз демонструє, що вихідні показники ВН у зразках мокротиння з нижніх відділів респіраторного тракту тісно пов'язані з тяжкістю перебігу COVID-19. Пацієнти з вищим вихідним ВН мають вищу ймовірність прогресування захворювання й погіршення стану. Цей висновок, вочевидь, виправдовує концепцію, котра свідчить, що ефективне раннє противірусне лікування здатне знижувати ризик прогресування COVID-19 і, відповідно, смерті [20].

Цікавими з наукової та практичної точки зору також є дані про взаємозв'язок між концентрацією РНК SARS-CoV-2 у сироватці крові та прогнозом при COVID-19 [21]. У дослідження, проведене в м. Ухань (Китай), лікарі включили 48 пацієнтів, госпіталізованих із підтвердженим методом ПЛР у режимі реального часу діагнозом COVID-19 і розподілили їх на 3 групи залежно від тяжкості клінічного перебігу: 21 пацієнт мав середньотяжкий перебіг (43,7 %), 10 – тяжкий (20,8 %), а 17 хворих перебували в критичному стані (35,4 %). У всіх пацієнтів оцінювали клініко-лабораторні дані, а також рівні ВН і запального цитокіну інтерлейкіну-6 у сироватці крові. Аналіз отриманих результатів показав, що наявність РНК SARS-CoV-2 у сироватці крові було діагностовано лише в підгрупі пацієнтів, які перебували в критичному стані, а отже, цей показник, імовірно, відображає тяжкість захворювання. Крім того, в пацієнтів у критичному стані рівень інтерлейкіну-6 майже в 10 разів перевищував такий у інших пацієнтів (що є ознакою «цитокінового шторму»), й украй високий його рівень у крові тісно корелював із виявленням РНК SARS-CoV-2 (R=0,902). Автори дослідження дійшли висновку, що наявність у сироватці крові хворих на COVID-19 РНК SARS-CoV-2 у кількості, котру можна виявити сучасними лабораторними методами, асоціюється з надмірною запальною відповіддю (підвищений рівень інтерлейкіну-6) і незадовільним прогнозом.

Висновки

Накопичені на сьогодні дані досліджень свідчать про те, що ВН РНК SARS-CoV-2 може розглядатись як фактор ризику та предиктор тяжкого перебігу COVID-19, а заходи, спрямовані на ефективне зниження ВН на кожній стадії хвороби, та вдосконалення протиінфекційного контролю мають допомогти оптимізувати лікування й запобігти поширенню інфекції.

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-5-10

Література

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020. World Health Organization, 2020. Available at: https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-sopening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020.
2. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
3. Mawaddah A., Gendeh H.S., Lum S.G., Marina M.B. Upper respiratory tract sampling in COVID-19. *Malays J. Pathol.* 2020 Apr; 42 (1): 23-35.
4. Peeri N.C., Shrestha N., Rahman M.S., Zaki R., Tan Z., Bibi S., Baghbanzadeh M., Aghamohammadi N., Zhang W., Haque U. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *Int. J. Epidemiol.* 2020.
5. Yu F., Du L., Ojcius D.M., Pan C., Jiang S. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes Infect.* 2020; 22: 74-79.
6. Patel A.B., Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what is the evidence? *JAMA*. March 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4812.
7. Mungroo M.R., Khan N.A., Siddiqui R. Novel coronavirus: current understanding of clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment options. *Pathogens*. 2020 Apr 17; 9 (4). pii: E297. doi: 10.3390/pathogens9040297.
8. Iloeje U.H., Yang H.I., Su J., Jen C.L., You S.L., Chen C.J. Risk evaluation of viral load elevation and associated liver disease/cancer-in HBV (the REVEAL-HBV) study group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*. 2006 Mar; 130 (3): 678-86.
9. Chen C.J., Yang H.I., Su J., Jen C.L., You S.L., Lu S.N., Huang G.T., Iloeje U.H., REVEAL-HBV study group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006 Jan 4; 295 (1): 65-73.
10. Ticehurst J.R., Hamzeh F.M., Thomas D.L. Factors affecting serum concentrations of hepatitis C virus (HCV) RNA in HCV genotype 1-infected patients with chronic hepatitis. J. *Clin. Microbiol.* 2007 Aug; 45 (8): 2426-33.
11. van der Meer A.J., Veldt B.J., Feld J.J., Wedemeyer H., Dufour J.F., Lammert F., Duarte-Rojo A., Heathcote E.J., Manns M.P., Kuske L., Zeuzem S., Hofmann W.P., de Knegt R.J., Hansen B.E., Janssen H.L. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012 Dec 26; 308 (24): 2584-93.
12. Lalueza A., Folgueira D., Muñoz-Gallego I., Trujillo H., Laureiro J., Hernández-Jiménez P., Moral-Jiménez N., Castillo C., Ayuso B., Díaz-Pedroche C., Torres M., Arrieta E., Arévalo-Cañas C., Madrid O., Lumbreras C. Influence of viral load in the outcome of hospitalized patients with influenza virus infection. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2019 Apr; 38 (4): 667-673.
13. Lu P.X., Deng Y.Y., Yang G.L., Liu Y.X., Gan Y.G., Li G.B., Liu W.L., Liu Y., Zhang J., Ye R.X., Shan W.S., Zhou B.P. The relationship between chest CT findings and viral load in patients with novel influenza A (H1N1). *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2010 Oct; 33 (10): 746-9.
14. Granados A., Peci A., McGeer A., Gubbay J. Influenza and rhinovirus viral load and disease severity in upper respiratory tract infections. *J. Clin. Virol.* 2017 Jan; 86: 14-19.
15. Zou L., Ruan F., Huang M., Liang L., Huang H., Hong Z., Yu J., Kang M., Song Y., Xia J., Guo Q., Song T., He J., Yen H., Peiris M., Wu J. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N. Engl. J. Med.* 2020 Mar 19; 382 (12): 1177-1179. doi: 10.1056/NEJMc2001737. Epub 2020 Feb 19.
16. Pan Y., Zhang D., Yang P., Poon L., Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect. Dis.* 2020 Apr; 20 (4): 411-412. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30113-4. Epub 2020 Feb 24.
17. Yu F., Yan L., Wang N., Yang S., Wang L., Tang Y., Gao G., Wang S., Ma C., Xie R., Wang F., Tan C., Zhu L., Guo Y., Zhang F. Quantitative detection and viral load analysis of SARS-CoV-2 in infected patients. *Clin. Infect. Dis.* 2020 Mar 28. pii: ciaa345. doi: 10.1093/cid/ciaa345.
18. Zheng S., Fan J., Yu F., Feng B., Lou B., Zou Q., Xie G., Lin S., Wang R., Yang X., Chen W., Wang Q., Zhang D., Liu Y., Gong R., Ma Z., Lu S., Xiao Y., Gu Y., Zhang J., Yao H., Xu K., Lu X., Wei G., Zhou J., Fang Q., Cai H., Qiu Y., Sheng J., Chen Y., Liang T. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, Jan-Mar 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. 2020 Apr 21; 369: m1443. doi: 10.1136/bmj.m1443.
19. Liu Y., Liao W., Wan L., Xiang T., Zhang W. Correlation between relative nasopharyngeal virus RNA load and lymphocyte count disease severity in patients with COVID-19. *Viral Immunol.* 2020 Apr 10. doi: 10.1089/vim.2020.0062.
20. Yu X., Sun S., Shi Y., Wang H., Zhao R., Sheng J. SARS-CoV-2 viral load in sputum correlates with risk of COVID-19 progression. *Crit. Care*. 2020 Apr 23; 24 (1): 170. doi: 10.1186/s13054-020-02893-8.
21. Chen X., Zhao B., Qu Y., Chen Y., Xiong J., Feng Y., Men D., Huang Q., Liu Y., Yang B., Ding J., Li F. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAaemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *Clin. Infect. Dis.* 2020 Apr 17. pii: ciaa449. doi: 10.1093/cid/ciaa449.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Фещенко Юрій Іванович
Директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».
Академік НАМН України, д-р мед. наук, професор.
10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-8650-0289

Feschenko Yuri Ivanovych
Director of National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine.
Academician of NAMS of Ukraine, MD, professor.
10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-8650-0289

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Фещенко Юрій Іванович
10, вул. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.
E-mail: admin@ifp.kiev.ua
Факс: +38 (044) 275 2118

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-5-10

ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

УДК: 616.986.988:616.24-002-07

Методи візуалізації в діагностиці негоспітальної пневмонії вірусної етіології (COVID-19)

М.І. Гуменюк[1], В.І. Ігнатьєва[1], М.І. Линник[1], Г.Л. Гуменюк[2], В.А. Святненко[3], М.Г. Палівода[1]
1. ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ
2. Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ
3. Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського», м. Київ
Конфлікт інтересів: відсутній

ОБҐРУНТУВАННЯ. Натепер загальна картина коронавірусної хвороби (COVID-19), збудником якої є SARS-CoV-2, складається із сотень повідомлень і статей у наукових журналах, де лікарі з усього світу діляться досвідом діагностики та лікування хворих. Ці дані постійно оновлюються. Актуальності набувають методи візуалізації в діагностиці негоспітальної пневмонії вірусної етіології (COVID-19).
МЕТА. Проаналізувати інформативність методів візуалізації в діагностиці негоспітальної пневмонії вірусної етіології (COVID-19).
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Було виконано пошук у таких повнотекстових і реферативних базах даних: єдиний інформаційний базовий пакет EBSCO; найбільша у світі єдина реферативна база даних і наукометрична платформа Scopus; пошукова система Google Scholar; MEDLINE with Full Text; MEDLINE Complete; Dyna Med Plus; EBSCO eBooks Clinical Collection; реферативна наукометрична база даних наукових публікацій проєкту Web of Knowledge компанії Thomson Reuters – Web of Science Core Collection WoS (CC); SCIE (Science Citation Index Expanded); SSCI (Social Science Citation Index); AHCI (Artand Humanities Citation Index).
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. До сучасних методів візуалізації, котрі можуть застосовуватися в діагностиці та моніторингу негоспітальної пневмонії вірусної етіології (COVID-19), належать: рентгенографія органів грудної клітки (ОГК), комп'ютерна томографія (КТ) ОГК та ультразвукове дослідження (УЗД).
Проведений аналіз дав змогу визначити типові критерії діагностики запальних змін ОГК вірусної етіології (COVID-19) за даними КТ та виділити рентгенологічні критерії тяжкості захворювання. У стаціонарних умовах рентгенографія ОГК та УЗД рекомендуються до використання в пацієнтів у критичному стані, котрі перебувають у відділеннях інтенсивної терапії та реанімації, за неможливості транспортування хворих.
ВИСНОВКИ. КТ є об'єктивним і найінформативнішим методом дослідження в діагностиці вірусної пневмонії COVID-19.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: COVID-19, SARS-CoV-2, діагностика, методи візуалізації, негоспітальна пневмонія.

Methods of visualization in the diagnosis of COVID-19 community-acquired pneumonia

M.I. Gumeniuk[1], V.I. Ignatieva[1], M.I. Lynnyk[1], G.L. Gumeniuk[2], V.A. Svyatnenko[3], M.G. Palivoda[1]
1. National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine, Kyiv
2. National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv
3. National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Kyiv
Conflict of interest: none

BACKGROUND. At present, the overall picture of coronavirus disease (COVID-19), the causative agent of which is SARS-CoV-2, consists of hundreds of reports and articles in scientific journals, where doctors from around the world share their experience in diagnosing and treating patients.
OBJECTIVE. To analyze the informativeness of imaging methods in the diagnosis of community-acquired pneumonia of viral etiology (COVID-19).
MATERIALS AND METHODS. We used test access to such full-text and abstract databases: a single package of the information database EBSCO; the largest abstract and citation database of peer-reviewed literature Scopus; Google Scholar; MEDLINE with Full Text; MEDLINE Complete; Dyna Med Plus; EBSCO eBooks Clinical Collection; Web of Science Core Collection WoS (CC); SCIE (Science Citation Index Expanded); SSCI (Social Science Citation Index); AHCI (Artand Humanities Citation Index).
RESULTS AND DISCUSSION. Modern imaging methods that can be used in the diagnosis and monitoring of viral etiology (COVID-19) community-acquired pneumonia include: chest radiography (CR), computed tomography (CT) of chest and ultrasound (US).

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-11-20

The analysis allowed to determine the typical criteria for the diagnosis of inflammatory changes of chest of viral etiology (COVID-19) according to CT and to identify radiological criteria for the severity of the disease. In-patient CR and US are recommended for use in critically ill patients who are in intensive care units, when it is impossible to transport patients.
CONCLUSIONS. CT is an objective and most informative research method in the diagnosis of COVID-19 pneumonia.

KEY WORDS: COVID-19, SARS-CoV-2, diagnosis, imaging methods, community-acquired pneumonia.

Методы визуализации в диагностике негоспитальной пневмонии вирусной этиологии (COVID-19)

Н.И. Гуменюк[1], В.И. Игнатьева[1], Н.И. Линник[1], Г.Л. Гуменюк[2], В.А. Святненко[3], Н.Г. Паливода[1]
1. ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев
2. Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев
3. Национальный технический университет Украины «Киевский политехнический институт им. Игоря Сикорского», г. Киев
Конфликт интересов: отсутствует

ОБОСНОВАНИЕ. В настоящее время общая картина коронавирусной болезни (COVID-19), возбудителем которой является SARS-CoV-2, состоит из сотен сообщений и статей в научных журналах, где врачи со всего мира делятся опытом диагностики и лечения больных. Эти данные постоянно обновляются. Актуальность приобретают методы визуализации в диагностике внебольничной пневмонии вирусной этиологии (COVID-19).
ЦЕЛЬ. Проанализировать информативность методов визуализации в диагностике внебольничной пневмонии вирусной этиологии (COVID-19).
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Был осуществлен поиск в таких полнотекстовых и реферативных базах данных: единый информационный базовый пакет EBSCO; крупнейшая в мире единая реферативная база данных и наукометрическая платформа Scopus; поисковая система Google Scholar; MEDLINE with Full Text; MEDLINE Complete; Dyna Med Plus; EBSCO eBooks Clinical Collection; реферативная наукометрическая база данных научных публикаций проекта Web of Knowledge компании Thomson Reuters – Web of Science Core Collection WoS (CC); SCIE (Science Citation Index Expanded); SSCI (Social Science Citation Index); AHCI (Artand Humanities Citation Index).
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. К современным методам визуализации, которые могут применяться в диагностике и мониторинге внебольничной пневмонии вирусной этиологии (COVID-19), относятся: рентгенография органов грудной клетки (ОГК), компьютерная томография (КТ) ОГК и ультразвуковое исследование (УЗИ). Проведенный анализ позволил определить типичные критерии диагностики воспалительных изменений ОГК вирусной этиологии (COVID-19) по данным КТ и выделить рентгенологические критерии тяжести заболевания. В стационарных условиях рентгенография ОГК и УЗИ рекомендуются к использованию у пациентов в критическом состоянии, которые находятся в отделениях интенсивной терапии и реанимации, при невозможности транспортировки больных.
ВЫВОДЫ. КТ является объективным и наиболее информативным методом исследования в диагностике вирусной пневмонии COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, SARS-CoV-2, диагностика, методы визуализации, негоспитальная пневмония.

Вступ. Уже другий місяць Україна перебуває в режимі карантину через пандемію інфекційного захворювання COVID-19 (коронавірусна хвороба). У цей час зусилля науковців і лікарів як України, так й інших країн спрямовані на пошуки інформативних методів діагностики й ефективного лікування цього захворювання [1, 6, 10].

Коронавіруси (CoV) – велика родина вірусів, які спричиняють низку патологічних станів від легкої форми респіраторної інфекції до тяжкого гострого респіраторного синдрому (ТГРС) [16, 17, 27-29, 32]. Людство неодноразово інфікувалося вірусами з цієї родини [2, 12]. Наразі відомо про сезонну циркуляцію в популяції чотирьох коронавірусів (HCoV-229E, -OC43, -NL63 та -HKU1), які зумовлюють ураження дихальних шляхів легкого та середнього ступенів тяжкості [2].

Найтяжчі захворювання були пов'язані зі спалахами ТГРС (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) у 2002-2003 рр. [15, 39, 41-46] і близькосхідного дихального синдрому (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) у 2012 р. [2, 3, 13, 36-38]. Клінічною особливістю SARS була швидкість, з якою розвивалися симптоми гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) [1, 2, 35, 44]. Це ускладнення траплялося приблизно в 16 % випадків, смертність таких хворих сягала 50 % [34]. При MERS спостерігався високий рівень летальності – до 34,5 % [23], але дотепер застосовується лише симптоматична терапія цього

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-11-20

захворювання. Ефективної та безпечної етіотропної терапії коронавірусної інфекції не існує [1, 24, 45].

Спорадичне виникнення нових типів CoV і зумовлених ними спалахів нагадують, що віруси цього сімейства становлять серйозну глобальну загрозу для здоров'я населення планети. Дуже ймовірно, що у зв'язку зі змінами клімату, екології, збільшенням взаємодії людини з тваринами нові спалахи цієї інфекції неминучі [47, 48].

Порівняння геномної послідовності різних CoV демонструє 58 % ідентичність на ділянці, що кодує nsp, 43 % ідентичність на ділянці кодування структурних білків і 54 % – на рівні всього геному. Це свідчить про те, що nsp є консервативнішими, а структурні білки – різноманітнішими, бо мають адаптуватися до нових хазяїв. Оскільки частота мутацій під час реплікації РНК-умісних вірусів значно вища, ніж ДНК-умісних, довжина геному РНК-умісних вірусів зазвичай становить ⩽10 т. п. н. Однак довжина геному CoV набагато більша, приблизно 30 т. п. н., порівняно з найвідомішими РНК-умісними вірусами. Підтримання такої довжини геному CoV може забезпечуватися завдяки особливим властивостям реплікаційно-транскрипційного комплексу (RTC), який містить ферменти, що забезпечують процесинг РНК, зокрема 3'-5'-екзорибонуклеазу nsp14 [39, 47].

Збудником COVID-19 виявився новий штам, який раніше не був ідентифікований у людини [14, 25, 26], а тому колективного імунітету до цієї хвороби немає. Це небезпечне інфекційне захворювання спричиняє SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) – оболонковий одноланцюговий із позитивною полярністю (+)РНК-вірус [10-12], який належить до роду Betacoronavirus [3, 34]. COVID-19 було вперше зареєстровано наприкінці 2019 р. в китайському місті Ухань [11].

Екзорибонуклеаза 3'-5' є унікальною для CoV і не виявляється в інших РНК-умісних вірусах. Вона, ймовірно, забезпечує корекційну функцію RTC. Аналіз послідовності показує, що SARS-CoV-2 має типову структуру геному й належить до кластеру бетакоронавірусів, до якого відносять CoV кажанів (Bat-SL ZC45, Bat-SL ZXC21), а також SARS-CoV і MERS-CoV. Зважаючи на філогенетичне дерево CoV, SARS-CoV-2 тісніше пов'язаний із Bat-SL-CoV ZC45 і Bat-SL-CoV ZXC21 і більш віддалено – із SARS-CoV [47].

Наприкінці січня 2020 р. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) констатувала епідемію, а в березні, коли поширення захворювання набуло світового масштабу, охарактеризувала його як пандемію [10]. Станом на 2 квітня 2020 р. захворювання торкнулося 198 країн. Найбільша кількість нових випадків припадала на США, Іспанію, Італію, Німеччину та Францію. Загалом кількість хворих у світі перевищила 1,2 млн а число смертей – 70 тис. Одужали 220 тис. осіб. Але, звісно, ці дані не є остаточними.

Ученим досі дуже мало відомо про вірус SARS-CoV-2 та його вплив на організм людини. Натепер немає багатоцентрових досліджень із доказовою базою щодо діагностики й лікування цього захворювання. Загальна картина інфекції складається із сотень повідомлень і статей у наукових журналах, де лікарі з усього світу діляться досвідом стосовно COVID-19.

Вірусна пневмонія з тяжким перебігом, яка виникає при COVID-19, є одним із найбільш небезпечних, загрозливих для життя ускладнень. Тому **метою роботи** було проаналізувати інформативність методів візуалізації в діагностиці негоспітальної пневмонії вірусної етіології (COVID-19).

Матеріали та методи

Було виконано пошук у таких повнотекстових і реферативних базах даних: єдиний інформаційний базовий пакет EBSCO; найбільша у світі єдина реферативна база даних і наукометрична платформа Scopus; пошукова система Google Scholar; MEDLINE with Full Text; MEDLINE Complete; Dyna Med Plus; EBSCO eBooks Clinical Collection; реферативна наукометрична база даних наукових публікацій проєкту Web of Knowledge компанії Thomson Reuters – Web of Science Core Collection WoS (CC); SCIE (Science Citation Index Expanded); SSCI (Social Science Citation Index); AHCI (Artand Humanities Citation Index).

Результати та їх обговорення

Учені виявили, що захворювання може мати як безсимптомний [8] або легкий перебіг (у формі гострої респіраторної вірусної інфекції), так і тяжкий [19, 30]. Більшість людей одужують, не потребуючи при цьому специфічних лікувальних заходів. Ускладнення тяжких випадків можуть включати пневмонію чи дихальну недостатність із ризиком смерті.

Відповідно до аналізу, проведеного фахівцями Університету Сунь Ятсена (Чжуншань, КНР), оптимальними умовами для передачі коронавірусу є температура повітря 5-8 °С та вологість 35-50 %. Аналізували піки захворюваності в період із 20 січня по 4 лютого 2020 р. в Китаї та ще у 26 країнах, загалом висновки було зроблено на основі 24 139 підтверджених випадків захворювання, з яких 68,01 % пацієнтів були вихідцями з провінції Хубей. При цьому було враховано інкубаційний період, а також карантинні заходи, котрі поступово запроваджувалися в різних містах. Дослідження показало, що активність COVID-19 за умови перевищення температури 8,72 °С йшла на спад. При 30 °С інфекційна швидкість ставала нульовою.

У ході досліджень учені Університету Гонконгу виявили, що коронавірус залишається високостабільним протягом тривалого часу при температурі близько 4 °С і за відсутності дезінфекції його активність починає знижуватися тільки через 14 діб. При цьому вірус не переносить високі температури та при 70 °С дезактивується протягом 5 хвилин.

На папері вірус не виявляється вже через 3 години, на одязі й обробленому дереві тримається до 2 діб, на склі – до 4 діб, а на пластику – до 7. На зовнішній поверхні медичних масок зберігається до 7 діб, що вказує на необхідність їх ретельної дезінфекції.

За результатами досліджень кількох наукових центрів США, вірус може залишатися життєздатним у повітрі протягом 3 годин, на мідній поверхні – до 4 годин, на картоні – 24 години, на пластику й нержавійній сталі – до 2-3 діб. Вірус знищується дезінфектантами, такими як перекис водню та препаратами, що містять хлор, зокрема діоксид хлору.

У клінічному перебігу коронавірусної інфекції, котра супроводжується ТГРС, виділяють три фази [2]. Фаза I (продромальний період) характеризується гарячкою, міалгіями, слабкістю, головним болем, триває 3-7 діб. Респіраторні симптоми на початку захворювання виражені помірно.

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-11-20

Як правило, на 2-7-й день з'являється непродуктивний кашель. Особливістю ТГРС є відсутність чхання та риніту в більшості хворих.

Фаза II (через 3-7 днів після початку хвороби) здебільшого характеризується наростанням респіраторної симптоматики: посилюється кашель, з'являється задишка, наростає гіпоксемія. Новий пік підвищення температури спостерігається у 85 % хворих у середньому через 8-9 діб після перших клінічних проявів захворювання, прогресування рентгенологічних ознак – у 80 % хворих у середньому на 7-8-й день. На 10-15-ту добу після появи перших симптомів захворювання спостерігаються сероконверсія та зменшення вірусного навантаження в крові.

Приблизно у 20 % осіб захворювання переходить у III фазу з розвитком ГРДС і необхідністю штучної вентиляції легень. У деяких хворих можуть проявлятися виражена лімфопенія, нозокоміальний сепсис і поліорганна недостатність. Факторами ризику розвитку ГРДС можуть бути похилий вік (понад 60 років), хронічний гепатит В (особливо в осіб, які лікувалися ламівудином; p=0,001). Впливом останнього фактора більшість дослідників пояснюють високу летальність від ТГРС у період епідемій SARS і MERS у 2002-2003 та 2012 рр. серед хворих на півдні Китаю, де широко розповсюджений хронічний гепатит В [2].

Нижче наведено показники частоти різних симптомів COVID-19 на прикладі аналізу клінічного перебігу цієї інфекції в 99 пацієнтів в одній із клінік Китаю (Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Lancet. 2020):

• лихоманка (83 %), кашель (82 %), задишка (32 %), біль у м'язах (11 %), сплутаність свідомості (9 %), головний біль (8 %), біль у горлі (5 %), ринорея (4 %), біль у грудях (2 %), діарея (2 %), нудота та блювання (1 %);

• двобічна пневмонія (75 %), множинні прояви за типом симптому «матового скла» (14 %), пневмоторакс (1 %);

• ГРДС (17 %), серед них 11 пацієнтів (11 %) за короткий проміжок часу померли від поліорганної недостатності.

За іншими даними (Wei-jie G. et al. medRxiv Preprint. doi: https://doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974), під час аналізу історій хвороб понад 1000 пацієнтів діарея спостерігалася в разі легкого перебігу хвороби в 3,3 % випадків, тяжкого – в 5,5 %.

На підставі аналізу 72 314 випадків COVID-19 у Китаї (підтверджених, підозрюваних і безсимптомних), за даними китайського CCDC (Chinese Journal of Epidemiology, 2020), 80,9 % випадків інфекцій були легкими (з грипоподібними симптомами), пацієнти могли одужати в домашніх умовах; 13,8 % – тяжкими (пневмонія та задишка); 4,7 % – критичними (дихальна й поліорганна недостатність, септичний шок); приблизно у 2 % пацієнтів захворювання мало летальний наслідок.

Факторами ризику тяжкого перебігу хвороби та летальності є похилий вік, серцево-судинні захворювання, діабет, хронічні захворювання органів дихання, гіпертензія. Серед дітей захворювання спостерігається рідше.

За даними японських учених, у осіб, які перехворіли на COVID-19 без симптомів, також виявлено ураження легень. Так, у 76 зі 104 осіб, які інфікувалися коронавірусом на круїзному лайнері Diamond Princess, хвороба мала безсимптомний перебіг. Однак у 41 з таких пацієнтів у легенях було виявлено зміни, що мають назву «ефект матового скла». Усього на судні перебували 3,7 тисячі пасажирів. COVID-19 було виявлено в 705 осіб. Поширювачем інфекції став 80-річний житель Китаю.

Деякі автори зазначають, що не в усіх пацієнтів, які одужали, виробляються антитіла до SARS-CoV-2. У людей старшого віку антитіла формуються в більшій кількості. Учені з Фуданьського університету (КНР) виявили, що в деяких осіб, які перехворіли на COVID-19, не виробляються антитіла до вірусу (повідомлення Naked Science).

У ході дослідження вчені проаналізували зразки крові 175 пацієнтів, які були виписані з Шанхайського громадського медичного центру після лікування від COVID-19. У третини з них у крові виявлено несподівано низький рівень антитіл до вірусу. У 10 пацієнтів антитіл не було зовсім, при цьому надвисокий титр імуноглобулінів спостерігався лише у 2 обстежених. Виявилося також, що рівень антитіл до SARS-CoV-2 збільшується з віком. В осіб, які одужали, віком 60-85 років антитіл у крові було втричі більше, ніж у пацієнтів віком 15-39 років. Близько 30 % пацієнтів не змогли розвинути високі титри нейтралізувальних антитіл після COVID-19. Проте тривалість і тяжкість захворювання в них не відрізнялися від загальної групи хворих.

Після оголошення пандемії COVID-19 ВООЗ поставила основні стратегічні завдання, що потребують вирішення найближчим часом:

• активно виявляти випадки серед близьких контактів і медичних працівників, запобігати подальшому міжнародному поширенню вірусу;

• виявляти й ізолювати пацієнтів якомога раніше, включаючи надання оптимізованої допомоги;

• виявляти невідомі раніше факти щодо клінічного перебігу, механізмів і факторів передачі збудника інфекції, розробляти методи лікування та прискорити розвиток діагностики, терапії та вакцин;

• обмежити передачу вірусу від людини до людини;

• прискорити дослідження з вивчення нового коронавірусу.

Для діагностики COVID-19 застосовують комплексне обстеження. При цьому обов'язково враховують анамнез (у тому числі епідеміологічний) і типову клінічну картину: синдром дихальної недостатності, гіпоксемія (сатурація кисню <90 %), гемодинамічні порушення, синдром поліорганної недостатності, гематологічні порушення, результати полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Отже, діагностика COVID-19 включає комплексну оцінку епідеміологічних даних, клінічних симптомів, результатів лабораторних і рентгенологічних методів дослідження. Специфічним методом діагностики є ПЛР зі зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР). Навіть коли рентгенологічне дослідження (комп'ютерна томографія (КТ) або рентгенографія) органів грудної клітки (ОГК) мають ознаки вірусної пневмонії, потрібна верифікація COVID-19 шляхом проведення лабораторних тестів ЗТ-ПЛР, а також відповідність клінічним і лабораторним показникам.

До сучасних методів візуалізації, що можуть застосовуватися в діагностиці та моніторингу пневмонії вірусної етіології при COVID-19, належать: рентгенографія ОГК, КТ ОГК, ультразвукове дослідження (УЗД).

Офіційне оголошення ВООЗ пандемії вплинуло на те, як медичні заклади застосовують методи візуалізації в усьому світі, щоби гарантувати безпеку пацієнтів і практикуючих лікарів

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-11-20

і мінімізувати ризики, пов'язані з передачею інфекції. У зв'язку з цим було розроблено документ про позицію WFUMB: «Як виконати безпечне УЗД та знезаражувати обладнання в контексті COVID-19» [40]. Існує також декілька національних і міжнародних рекомендацій щодо загальних профілактичних заходів із метою запобігання інфекції під час виконання рентгенологічних методів дослідження й УЗД (ACEP, 2009; ASUM, 2014-2020; AIUM, 2018; SCOR/BMUS, 2019).

Рентгенографія ОГК застосовується в амбулаторних і стаціонарних умовах як частина програми обстеження при підозрі на коронавірусну інфекцію. Обстеження виконується в передній прямій і боковій проекціях. До основних рентгенологічних проявів вірусної пневмонії, в тому числі COVID-19, належать [5, 22]: численні ущільнення за типом «матового скла» округлої форми та різноманітних розмірів, які мають мультилобарне периферичне чи базальне розташування; зливні інфільтративні ураження; ущільнення легеневої тканини. Ураження мають двобічний характер (рис. 1). Обсяг залучення сегментів легень у патологічний процес корелює з тяжкістю перебігу захворювання [22].

Нетиповими для COVID-19 є такі рентгенологічні ознаки: однобічні ущільнення легеневої тканини за типом «матового скла» центральної та прикореневої локалізації, плевральний випіт, інфільтрація, кавітація, лімфаденопатія. За наявності рентгенологічних ознак, які можуть свідчити на користь COVID-19, пацієнту показано обстеження методом КТ ОГК [4].

УЗД легень може проводитися біля ліжка хворого, переважно в умовах відділення інтенсивної терапії та реанімації [7-9]. Зміни в легенях у разі COVID-19 мають специфічні прояви при УЗД, які можуть бути використані для визначення тактики ведення хворих [31, 33]. На початковій стадії запалення характерним є утворення B-ліній – вертикальних гіперехогенних ліній (артефактів), які розташовуються від плеври донизу. Лінії рухаються разом із диханням і не зливаються між собою. При COVID-19 середньої тяжкості число B-ліній збільшується, переважно в базальних відділах легень [5]. У разі прогресування процесу відбувається збільшення їх числа. Лінії починають зливатися. За позитивної динаміки число ліній зменшується. При тяжкому перебігу відбувається консолідація легень (зниження повітряності легеневої тканини), що краще візуалізується в задньобічних відділах [33].

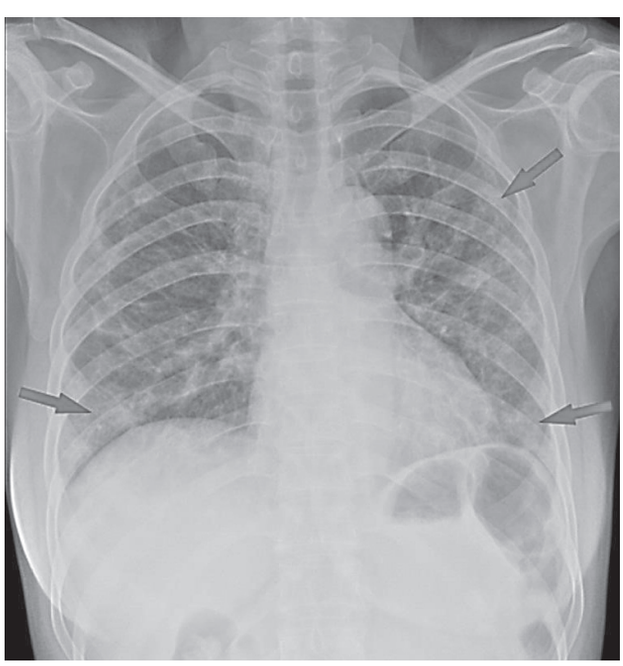


Рис. 1. Рентгенографія в передній прямій проекції хворої на COVID-19. Двобічне розташування запальних змін (численні ущільнення за типом «матового скла» округлої форми та різноманітних розмірів, які мають периферичне чи базальне розташування)

Отже, в стаціонарних умовах рентгенографія й УЗД рекомендуються до використання в пацієнтів у критичному стані, котрі перебувають у відділеннях інтенсивної терапії та реанімації, за неможливості їх транспортування [20, 21]. У таких випадках виконують рентгенографію ОГК пересувним рентгенівським апаратом, а УЗД застосовують як додатковий метод для моніторингу патологічних змін у субплевральних відділах легень і за наявності рідини в плевральних порожнинах.

КТ є найінформативнішим зі всіх методів візуалізації запалення в легенях. Цей метод характеризується високою чутливістю та специфічністю при діагностиці COVID-19 [4, 22].

Зважаючи на те що при COVID-19 лабораторні діагностичні тести не завжди позитивні, а найчастішими й найтяжчими ускладненням є вірусна пневмонія та ГРДС, актуальності набуває проведення КТ ОГК та визначення рентгенологічних критеріїв запальних змін при COVID-19, що дає змогу виділити хворих із підозрою на це захворювання [5, 22].

Такими типовими КТ-критеріями, за даними багатьох авторів, є:

• двобічне розташування запальних змін (пульмоніт), переважно нижньочасткове, периферичне та периваскулярне (рис. 2, 3);

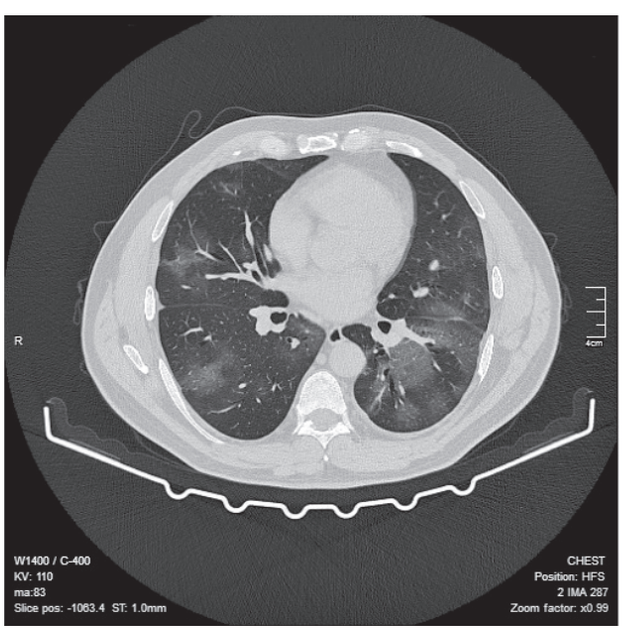


Рис. 2. Двобічне розташування запальних змін (пульмоніт), переважно нижньочасткове, периферичне та периваскулярне

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-11-20

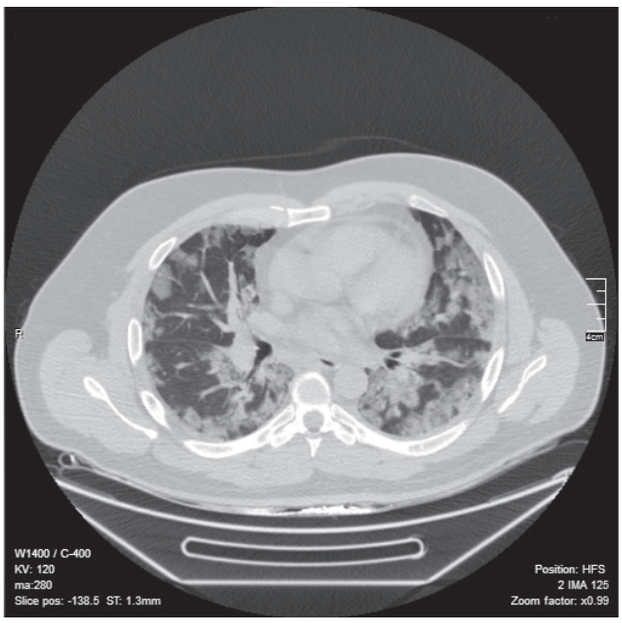


Рис. 3. Двобічне розташування запальних змін: періваскулярна інфільтрація та консолідація



Рис. 4. Численні ущільнення за типом пневмоніту «матового скла» різної форми та розміру

• численні ущільнення за типом пневмоніту «матового скла» різної форми та розміру (рис. 4);

• ретикулярні зміни – симптом «бруківки» (crazy-paving), ділянки консолідації, перилобулярні ущільнення (рис. 5);

• повітряна бронхограма (рис. 6);

• за щільністю патологічні зміни є «м'якими», що не перевищує -600 HU (рис. 7). За умови приєднання бактеріальної інфекції щільність інфільтратів збільшується.

Демонстрація типових КТ-критеріїв (рис. 2-7) вірусної пневмонії (COVID-19) представлена із рентгенологічного архіву інфекційних відділень клінічних лікарень м. Києва.

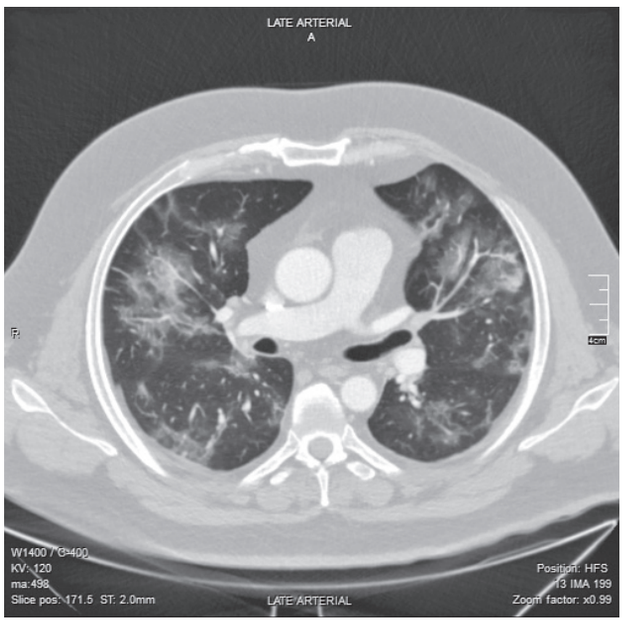


Рис. 5. Ретикулярні зміни за типом «бруківки» (crazy-paving), які представлені ділянками консолідації та перилобулярного ущільнення

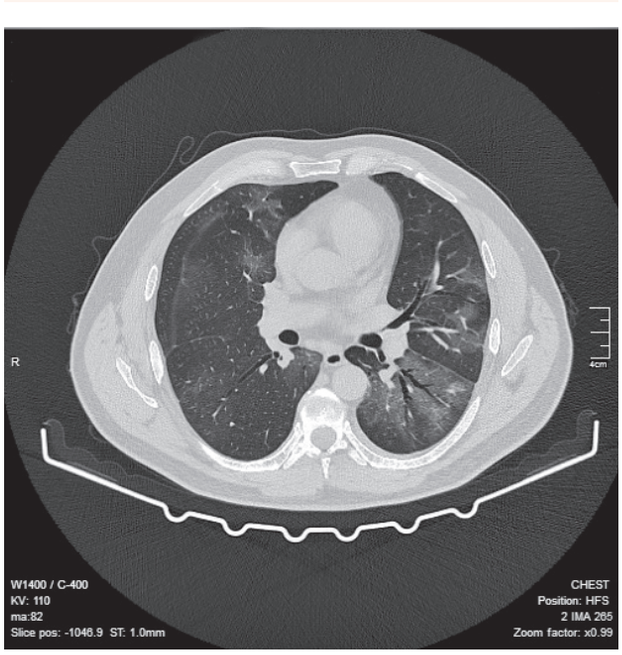


Рис. 6. Повітряна бронхограма (в нижній частці зліва визначаються просвіти бронхів на тлі «матового скла»)

Стадіям розвитку вірусної пневмонії (COVID-19) відповідають такі КТ-ознаки [4, 5, 22]:

• рання стадія (0-4-та доба) – симптом «матового скла», локальні ретикулярні зміни на тлі «матового скла», що дістало назву «бруківки» (crazy-paving);

• стадія прогресування (5-8-та доба) – збільшення розповсюдженості вищенаведених симптомів, поява вогнищ консолідації;

• розпал (10-13-та доба) – консолідація, перилобулярні ущільнення;

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-11-20

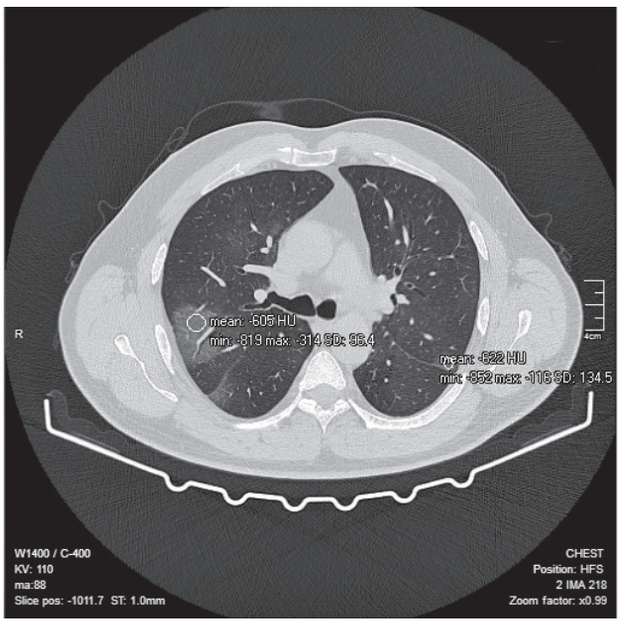


Рис. 7. Щільність «матового скла» становить близько -600 HU

• розсмоктування (понад 14 діб) – часткове чи повне розсмоктування.

Тяжкість пневмонії при COVID-19 встановлюють шляхом оцінки симптомів, аналізу загальноклінічних, лабораторних і рентгенологічних даних. За даними російських учених [5], тяжкості клінічного перебігу вірусної пневмонії (COVID-19) відповідають такі КТ-критерії:

• легкий перебіг – не більш як три вогнища ущільнення за типом «матового скла» діаметром щонайбільше 3 см;

• середній/тяжкий перебіг – понад три вогнища ущільнення за типом «матового скла» діаметром щонайбільше 3 см або ущільнення легеневої тканини за типом «матового скла» в поєднанні з вогнищами консолідації;

• тяжкий перебіг – дифузне ущільнення легеневої тканини за типом «матового скла» та консолідації в поєднанні з ретикулярними змінами.

Доведено, що тяжкість ураження легень за даними КТ корелює з тяжкістю захворювання. Цей метод полягає в підрахунку відсотків залучення в патологічний процес кожної з п'яти часток легень: <5, 5-25, 26-49, 50-75, >75 %. Загальний бал за КТ є сумою індивідуальних показників частки легені та може становити від 0 до 25, коли всі 5 часток залучені більш ніж на 75 %. Відсоток ураження легень може бути розрахований шляхом множення загального бала на 4.

За даними багатьох авторів, КТ ОГК рекомендовано виконувати в амбулаторних умовах у пацієнтів із підозрою на COVID-19 і в стаціонарних умовах для діагностики, диференційної діагностики й оцінки динаміки патологічних змін у легенях (у тому числі для контролю ефективності лікування, оцінки готовності пацієнта до виписки).

У стаціонарних умовах у пацієнтів із підозрою на COVID-19 або верифікованим діагнозом КТ рекомендовано проводити: в день госпіталізації (як початкове обстеження); повторно через 2-3 доби при досягненні необхідного терапевтичного ефекту; через 5-7 діб для оцінки динаміки патологічного процесу [4, 5].

Отже, проведений аналіз сучасних методів візуалізації показав, що КТ є об'єктивним і найінформативнішим методом дослідження в діагностиці вірусної пневмонії при COVID-19.

Висновки

1. Проведений аналіз літературних джерел дав змогу виділити основні методи візуалізації в діагностиці негоспітальної пневмонії вірусної етіології (COVID-19) і рекомендації до їх застосування.

2. Визначено типові критерії діагностики запальних змін ОГК вірусної етіології (COVID-19) за даними КТ.

3. КТ є об'єктивним і найінформативнішим методом дослідження в діагностиці вірусної пневмонії COVID-19.

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-11-20

Література

1. Гуменюк М.І., Гуменюк Г.Л., Опімах С.Г. Ефективність декаметоксину проти складних вірусів, незалежно від їх антигенної будови: перспективи використання при сучасних вірусних захворюваннях дихальних шляхів. *Актуальна інфектологія.* 2020; 8 (1): 36-44. doi: 10.22141/2312-413x.8.1.2020.196168.
2. Дзюблик І.В., Кукало О.В. Нові коронавіруси людини та захворювання органів дихання. *Укр. пульмонол. журн.* 2015; 4: 53-59.
3. Дзюблик І.В., Обертинська О.В. Коронавіруси людини та захворювання органів дихання. *Здоров'я суспільства.* 2015; 1-2: 39-47.
4. Маджидов Т.И., Куракин Г.Ф. Компьютерные технологии против коронавируса: первые результаты. *Природа.* 2020; 3: 3-15. doi: 10.7868/S0032874X20030011.
5. Морозов С.П., Проценко Д.Н., Сметанина С.В., Андрейченко А.Е. и др. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов. – М., 2020.– 60 с.
6. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика: учебно-методическое пособие № 21. – М., 2020.– 71 с.
7. Aakjær Andersen C., Holden S., Vela J. et al. Point-of-care ultrasound in general practice: a systematic review. *Ann. Fam. Med.* 2019; 12: 61-69.
8. Bai Y., Yao L., Wei T. et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020; 10.1001/jama.2020.2565: e202565.
9. Boelig R., Saccone G., Bellussi F., Berghella V. MFM Guidance for COVID-19. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2020; https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100106.
10. Callaway E., Cyranoski D. Why snakes probably aren't spreading the new China virus: one genetic analysis suggests reptilian reservoir – but researchers doubt that the coronavirus could have originated in animals other than birds or mammals. *Nature.* 2020 Jan. doi: 10.1038/d41586-020-00180-8.
11. Chan K.W., Wong V.T., Tang S.C.W. COVID-19: an update on the epidemiological, clinical, preventive and therapeutic evidence and guidelines of integrative Chinese-western medicine for the management of 2019 novel coronavirus disease. *Am. J. Chin. Med.* 2020: 1-26.
12. WHO. Coronaviruses (CoV). Available at: https://www.who.int/health-topics/coronavirus.
13. Corman V.M., Eckerle I., Bleicker T. et al. Detection of a novel human coronavirus by real-time reverse-transcription polymerase chain reaction. *Euro Surveill.* 2012; 17: 202-285.
14. Dawson P., Malik M.R., Parvez F., Morse S.S. What have we learned about middle east respiratory syndrome coronavirus emergence in humans? A systematic literature review. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 2019; 19 (3): 174-192. doi: 10.1089/vbz.2017.2191.
15. Drosten C., Ginther S., Preiser W. et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 967-976.
16. Fouchier R.A., Hartwig N.G., Bestebroer T.M. et al. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2004; 101: 6212-6216.
17. Handbook of COVID-19 prevention and treatment. Ed. by T. Liang. Zhejiang University School of Medicine, 2020. 68 p.
18. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S. et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 929-36.
19. Ji W., Wang W., Zhao X. et al. Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus may boost cross species transmission from snake to human. *Journal of Medical Virologyruen.* Hoboken, New Jersey: Wiley-Blackwellruen, 2020 Jan: 1-29. ISSN: 1096-9071. doi: 10.1002/jmv.25682. PMID31967321.
20. Gorbalenya A., Baker S., Baric R. et al. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses: the species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology.* 2020. 10.1038/s41564-020-0695-z. Advance online publication. https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z.
21. Kampf G., Todt D., Pfaender S., Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J. Hosp. Infect.* 2020; 104: 246-51.
22. Kaw G.J., Tan D.Y., Leo Y.S. Chest radiographic findings of a case of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore. *Singapore Med. J.* 2003; 44: 201-204.
23. Momattin H., Al-Ali A.Y., Al-Tawfiq J.A. A systematic review of therapeutic agents for the treatment of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). *Travel Medicine and Infectious Disease.* 2019; 30: 9-18. https://doi. org/10.1016/j.tmaid.2019.06.012.
24. Novel coronavirus infection – update – revised interim case definition. Geneva: World Health Organization, 2012.
25. Novel coronavirus (2019-nCoV). Available at: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019.
26. Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation report – 20. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200209-sitrep-20-ncov.pdf?sfvrsn=6f80d1b9_4.
27. Peiris J.S.M., Lai S.T., Poon L.L.M. et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet.* 2003; 361: 1319-1325.

Reference

1. Gumeniuk M.I., Gumeniuk G.L., Opimakh S.H. Efektyvnist dekametoksynu proty skladnykh virusiv, nezalezhno vid yikh antyhennoi budovy: perspektyvy vykorystannia pry suchasnykh virusnykh zakhvoriuvanniakh dykhalnykh shliakhiv. *Aktualna infektolohiia.* 2020; 8 (1): 36-44. doi: 10.22141/2312-413x.8.1.2020.196168.
2. Dziublyk I.V., Kukalo O.V. Novi koronavirusy liudyny ta zakhvoriuvannia orhaniv dykhannia. *Ukr. pulmonol. zhurn.* 2015; 4: 53-59.
3. Dziublyk I.V., Obertynska O.V. Koronavirusy liudyny ta zakhvoriuvannia orhaniv dykhannia. *Zdorovia suspilstva.* 2015; 1-2: 39-47.
4. Madzhidov T.I., Kurakin G.F. Kompyuternyie tehnologii protiv koronavirusa: pervyie rezultatyi. *Priroda*. 2020; 3: 3-15. doi: 10.7868/S0032874X20030011.
5. Morozov C.P., Procenko D.N., Smetanina S.V., Andrejchenko A.E. i dr. Luchevaya diagnostika koronavirusnoj bolezni (COVID-19): organizaciya, metodologiya, interpretaciya rezultatov. Moskva, 2020. 60 p.
6. Novaya koronavirusnaya infekciya (COVID-19): etiologiya, epidemiologiya, klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika: uchebno-metodicheskoe posobie № 21. Moskva, 2020. 71 p.
7. Aakjær Andersen C., Holden S., Vela J. et al. Point-of-care ultrasound in general practice: a systematic review. *Ann. Fam. Med.* 2019; 12: 61-69.
8. Bai Y., Yao L., Wei T. et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020. 10.1001/jama.2020.2565: e202565.
9. Boelig R., Saccone G., Bellussi F., Berghella V. MFM Guidance for COVID-19. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2020. https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100106.
10. Callaway E., Cyranoski D. Why snakes probably aren't spreading the new China virus: one genetic analysis suggests reptilian reservoir – but researchers doubt that the coronavirus could have originated in animals other than birds or mammals. *Nature.* 2020 Jan. doi: 10.1038/d41586-020-00180-8.
11. Chan K.W., Wong V.T., Tang S.C.W. COVID-19: an update on the epidemiological, clinical, preventive and therapeutic evidence and guidelines of integrative Chinese-western medicine for the management of 2019 novel coronavirus disease. *Am. J. Chin. Med.* 2020: 1-26.
12. WHO. Coronaviruses (CoV). Available at: https://www.who.int/health-topics/coronavirus.
13. Corman V.M., Eckerle I., Bleicker T. et al. Detection of a novel human coronavirus by real-time reverse-transcription polymerase chain reaction. *Euro Surveill.* 2012; 17: 202-285.
14. Dawson P., Malik M.R., Parvez F., Morse S.S. What have we learned about middle east respiratory syndrome coronavirus emergence in humans? A systematic literature review. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 2019; 19 (3): 174-192. doi: 10.1089/vbz.2017.2191.
15. Drosten C., Ginther S., Preiser W. et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 967-976.
16. Fouchier R.A., Hartwig N.G., Bestebroer T.M. et al. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2004; 101: 6212-6216.
17. Handbook of COVID-19 prevention and treatment. Ed. by T. Liang. Zhejiang University School of Medicine, 2020. 68 p.
18. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S. et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 929-36.
19. Ji W., Wang W., Zhao X. et al. Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus may boost cross species transmission from snake to human. *Journal of Medical Virologyruen.* Hoboken, New Jersey: Wiley-Blackwellruen, 2020 Jan: 1-29. ISSN: 1096-9071. doi: 10.1002/jmv.25682. PMID31967321.
20. Gorbalenya A., Baker S., Baric R. et al. Coronaviridae Study group of the International Committee on Taxonomy of Viruses: the species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology.* 2020. 10.1038/s41564-020-0695-z. Advance online publication. https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z.
21. Kampf G., Todt D., Pfaender S., Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J. Hosp. Infect.* 2020; 104: 246-51.
22. Kaw G.J., Tan D.Y., Leo Y.S. Chest radiographic findings of a case of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore. *Singapore Med. J.* 2003; 44: 201-204.
23. Momattin H., Al-Ali A.Y., Al-Tawfiq J.A. A systematic review of therapeutic agents for the treatment of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). *Travel Medicine and Infectious Disease.* 2019; 30: 9-18. https://doi. org/10.1016/j.tmaid.2019.06.012.
24. Novel coronavirus infection – update – revised interim case definition. Geneva: World Health Organization, 2012.
25. Novel coronavirus (2019-nCoV). Available at: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019.
26. Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation report – 20. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200209-sitrep-20-ncov.pdf?sfvrsn=6f80d1b9_4.
27. Peiris J.S.M., Lai S.T., Poon L.L.M. et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet.* 2003; 361: 1319-1325.

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-11-20

28. Peiris J.S., Guan Y., Yuen K.Y. Severe acute respiratory syndrome. *Nat. Med.* 2004; 10: 88-97.
29. Peiris J.S., Chu C.M., Cheng V.C. et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet.* 2003; 361: 1767-1772.
30. Peng Q., Wang X., Zhang L. Findings of lung ultrasonography of novel coronavirus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med.* 2020. doi: 10.1007/s00134-020-05996-6.
31. Poggiali E., Dacrema A., Bastoni D. et al. Can lung US help critical care clinicians in the early diagnosis of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia? *Radiology.* 2020. 10.1148/radiol.2020200847:200847.
32. Rota P.A., Oberste M.S., Monroe S.S. et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science.* 2003; 300: 1394-1399.
33. ScOR/BMUS. 2019 Society and College of Radiographers and British Medical Ultrasound Society Guidelines for professional ultrasound practice. 4th ed. London, UK, 1-146.
34. Stockman L.J., Bellamy R., Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006; vol. 3, issue 9: e343. doi: 10.1371/journal.pmed.0030343.
35. Van der Hoek L., Pyrc K., Jebbink M.F. et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat. Med.* 2004; 10: 368-373.
36. Virus taxonomy: 2018b release. Available at: https://talk.ictvonline.org/taxonomy.
37. Virus taxa infecting vertebrates. Available at: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/introduction/w/9th_report_intro/88/virus-taxa-infecting-vertebrates.
38. Virus taxonomy, classification and nomenclature of viruses: ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. San Diego, CA: Academic Press, 2012.
39. Vijgen L., Mols E., Keyaerts E. et al. A pancoronavirus RT-PCR assay for detection of all known coronaviruses. *Methods Mol. Biol.* 2008; 454: 3-12.
40. WFUMB position statement: how to perform a safe ultrasound examination and clean equipment in the context of COVID-19. Available at: https://wfumb.info/wp-content/uploads/2020/03/WFUMB-covid19-document_FINAL2.pdf.
41. Woo P.C., Wang M., Lau S.K. et al. Comparative analysis of twelve genomes of three novel group 2c and group 2d coronaviruses reveals unique group and subgroup features. *J. Virol.* 2007; 81: 1574-1585.
42. Woo P.C., Lau S.K., Li K.S. et al. Molecular diversity of coronaviruses in bats. *Virology.* 2006; 351: 180-187.
43. Woo P.C., Lau S.K., Chu C.M. et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J. Virol.* 2005; 79: 884-895.
44. Wong R.S., Wu A., To K.F. et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. BMJ. 2003; 326: 1358-1362.
45. Wu F., Zhao S., Yu B. et al. Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome: GenBank MN908947.3: GenBank: journal. Bethesda, MD, 2020 Jan.
46. Wuhan virus surpasses 2003 SARS numbers; death toll continues to rise. Available at: https://www.ibtimes.sg/wuhan-virus-surpasses-2003-sars-numbers-death-toll-continues-rise-38502.
47. Chen Y. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J. Med. Virol.* 2020; 92: 418-423.
48. Yuen K.S., Ye Z.W., Fung S.Y., Chan C.P., Jin D.Y. SARS-CoV-2 and COVID-19: the most important research questions. *Cell Biosci.* 2020; 10: 40.

28. Peiris J.S., Guan Y., Yuen K.Y. Severe acute respiratory syndrome. *Nat. Med.* 2004; 10: 88-97.
29. Peiris J.S., Chu C.M., Cheng V.C. et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet.* 2003; 361: 1767-1772.
30. Peng Q., Wang X., Zhang L. Findings of lung ultrasonography of novel coronavirus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med.* 2020. doi: 10.1007/s00134-020-05996-6.
31. Poggiali E., Dacrema A., Bastoni D. et al. Can lung US help critical care clinicians in the early diagnosis of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia? *Radiology.* 2020. 10.1148/radiol.2020200847:200847.
32. Rota P.A., Oberste M.S., Monroe S.S. et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science.* 2003; 300: 1394-1399.
33. ScOR/BMUS. 2019 Society and College of Radiographers and British Medical Ultrasound Society Guidelines for professional ultrasound practice. 4th ed. London, UK, 1-146.
34. Stockman L.J., Bellamy R., Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006; vol. 3, issue 9: e343. doi: 10.1371/journal.pmed.0030343.
35. Van der Hoek L., Pyrc K., Jebbink M.F. et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat. Med.* 2004; 10: 368-373.
36. Virus taxonomy: 2018b release. Available at: https://talk.ictvonline.org/taxonomy.
37. Virus taxa infecting vertebrates. Available at: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/introduction/w/9th_report_intro/88/virus-taxa-infecting-vertebrates.
38. Virus taxonomy, classification and nomenclature of viruses: ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. San Diego, CA: Academic Press, 2012.
39. Vijgen L., Mols E., Keyaerts E. et al. A pancoronavirus RT-PCR assay for detection of all known coronaviruses. *Methods Mol. Biol.* 2008; 454: 3-12.
40. WFUMB position statement: how to perform a safe ultrasound examination and clean equipment in the context of COVID-19. Available at: https://wfumb.info/wp-content/uploads/2020/03/WFUMB-covid19-document_FINAL2.pdf.
41. Woo P.C., Wang M., Lau S.K. et al. Comparative analysis of twelve genomes of three novel group 2c and group 2d coronaviruses reveals unique group and subgroup features. *J. Virol.* 2007; 81: 1574-1585.
42. Woo P.C., Lau S.K., Li K.S. et al. Molecular diversity of coronaviruses in bats. *Virology.* 2006; 351: 180-187.
43. Woo P.C., Lau S.K., Chu C.M. et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J. Virol.* 2005; 79: 884-895.
44. Wong R.S., Wu A., To K.F. et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. BMJ. 2003; 326: 1358-1362.
45. Wu F., Zhao S., Yu B. et al. Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome: GenBank MN908947.3: GenBank: journal. Bethesda, MD, 2020 Jan.
46. Wuhan virus surpasses 2003 SARS numbers; death toll continues to rise. Available at: https://www.ibtimes.sg/wuhan-virus-surpasses-2003-sars-numbers-death-toll-continues-rise-38502.
47. Chen Y. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J. Med. Virol.* 2020; 92: 418-423.
48. Yuen K.S., Ye Z.W., Fung S.Y., Chan C.P., Jin D.Y. SARS-CoV-2 and COVID-19: the most important research questions. *Cell Biosci.* 2020; 10: 40.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Гуменюк Микола Іванович
Провідний науковий співробітник відділення технологій лікування неспецифічних захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».
Д-р мед. наук.
10, вул. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-4365-6224

Ігнатьєва Вікторія Ігорівна
Старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».
Канд. мед. наук.
10, вул. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0003-0604-4349

Gumeniuk Mykola Ivanovych
Leading Researcher, Department of Technologies of Treatment of Nonspecific Lung Diseases, National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine.
MD.
10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-4365-6224

Ignatieva Victoria Igorivna
Senior Researcher, Department of Diagnostics, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases, National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine.
PhD.
10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0003-0604-4349

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-11-20

Линник Микола Іванович
Провідний науковий співробітник відділу епідеміологічних та організаційних проблем фтизіопульмонології ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».
Д-р мед. наук.
10, вул. М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-0011-7482

Гуменюк Галина Львівна
Професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.
Д-р мед. наук.
10, вул. М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-8160-7856

Святненко Вадим Анатолійович
Старший викладач кафедри теоретичної електротехніки Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського».
37, пр-т Перемоги, м. Київ, 03056, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-0518-1045

Палівода Микола Григорович
Заступник головного лікаря ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».
10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

Lynnyk Mykola Ivanovych
Leading Researcher, Department of Epidemiology and Organizational Problems of Phthisiology, National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine.
MD.
10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-0011-7482

Gumeniuk Galyna Lvivna
Professor of Department of Phthisiology and Pulmonology, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk.
MD.
10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-8160-7856

Svyatnenko Vadym Anatoliyovych
Senior Lecturer, Department of Theoretical Electrical Engineering, National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute".
37, prosp. Peremohy, Kyiv, 03056, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-0518-1045

Palivoda Mykola Grygorovych
Deputy Chief Physician, National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine.
10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO
Ігнатьєва Вікторія Ігорівна
10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.
Тел./факс: +38 (044) 275 27 33.
E-mail: ignatieva@ifp.kiev.ua

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-11-20

ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

УДК: 612.017.3:616-001.36-085:615.032.13

Інфузійна терапія анафілактичного шоку

М.І. Гуменюк[1], Г.Л. Гуменюк[1, 2], С.Г. Опімах[1]
1. ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ
2. Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ
Конфлікт інтересів: відсутній

РЕЗЮМЕ. Анафілактичний шок – це анафілаксія з ознаками критичної органної гіпоперфузії, що загрожує життю хворого. Для анафілактичного шоку притаманні риси як перерозподільного (дистрибутивного), так і гіповолемічного шоку. Перерозподільний шок призводить до переміщення рідини з капілярів у навколишні тканини, що супроводжується неадекватною перфузією тканин. Швидке розпізнавання анафілаксії, введення епінефрину та заміщення внутрішньосудинної рідини є ключовими факторами успішного результату лікування цієї потенційно фатальної події. Основним принципом, яким слід керуватися при проведенні інфузійної терапії анафілактичного шоку, є принцип малооб'ємної інфузійної терапії (small volume resuscitation – SVR), що заснована насамперед на перерозподілі ендогенної рідини без необхідності введення значних об'ємів екзогенних розчинів. Гіперосмолярні препарати, котрі використовуються для проведення SVR, забезпечують повернення рідини з міжклітинного простору в судинне русло. Переміщення рідини з міжклітинного сектора до внутрішньосудинного зумовлює збільшення об'єму циркулюючої крові, нормалізацію мікроциркуляції та перфузії тканин. Тобто SVR забезпечує протишоковий ефект завдяки різкому збільшенню внутрішньосудинного об'єму крові, а зменшення набряків сприяє покращенню мікроциркуляції та перфузії тканин, нормалізації водно-електролітного балансу. Інфузійна терапія анафілактичного шоку проводиться кристалоїдними розчинами до гемодинамічної стабілізації. Вибір допустимих препаратів для інфузії варіює серед простих і збалансованих сольових розчинів, препаратів на основі багатоатомних спиртів з огляду на індивідуальну реакцію пацієнта на об'ємну інфузію.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: анафілаксія, шок, інфузія.

Anaphylactic shock infusion therapy

M.I. Gumeniuk[1], G.L. Gumeniuk[1, 2], S.G. Opimakh[1]
1. National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine, Kyiv
2. National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv
Conflict of interest: none

ABSTRACT. Anaphylactic shock is anaphylaxis with signs of critical organ hypoperfusion that threatens the patient's life. For anaphylactic shock, the features of both distributive and hypovolemic shock are inherent. Distributive shock leads to the movement of fluid from the capillaries into the surrounding tissue, accompanied by inadequate perfusion of the tissues. The rapid recognition of anaphylaxis, the administration of epinephrine and the replacement of intravascular fluid are key factors in the successful outcome of the treatment of this potentially fatal event. The main principle that should be followed when carrying out infusion therapy of anaphylactic shock is the principle of small volume resuscitation (SVR), based primarily on the redistribution of endogenous fluid without the need for significant volumes of exogenous solutions. Hyperosmolar solutions used for SVR infusion therapy provide fluid return from the intercellular space to the vascular bed. The movement of fluid from the intercellular sector to the intravascular volume leads to an increase in the volume of circulating blood, contributes to the normalization of microcirculation and perfusion of tissues. SVR leads to an anti-shock effect due to a sharp increase in the intravascular volume of blood, and a decrease in edema improves microcirculation and perfusion of tissues and normalizes the water-electrolyte balance. Infusion therapy for anaphylactic shock is carried out by crystalloid solutions till hemodynamic stabilization. The choice of acceptable preparations for infusion varies among simple and balanced saline solutions, preparations based on polyhydric alcohols, taking into account the individual reaction of the patient to volume infusion.

KEY WORDS: anaphylaxis, shock, infusion.

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-21-27

Инфузионная терапия анафилактического шока

Н.И. Гуменюк[1], Г.Л. Гуменюк[1, 2], С.Г. Опимах[1]
1. ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев
2. Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев
Конфликт интересов: отсутствует

РЕЗЮМЕ. Анафилактический шок – это анафилаксия с признаками критической органной гипоперфузии, угрожающая жизни больного. Для анафилактического шока присущи черты как перераспределительного (дистрибутивного), так и гиповолемического шока. Перераспределительный шок приводит к перемещению жидкости из капилляров в окружающие ткани, что сопровождается неадекватной перфузией тканей. Быстрое распознавание анафилаксии, введение эпинефрина и замещение внутрисосудистой жидкости являются ключевыми факторами успешного результата лечения этого потенциально фатального события. Основным принципом, которым следует руководствоваться при проведении инфузионной терапии анафилактического шока, является принцип малообъемной инфузионной терапии (small volume resuscitation – SVR), которая основана прежде всего на перераспределении эндогенной жидкости без необходимости введения значительных объемов экзогенных растворов. Гиперосмолярные препараты, используемые для проведения SVR, обеспечивают возврат жидкости из межклеточного пространства в сосудистое русло. Перемещение жидкости из межклеточного сектора во внутрисосудистый приводит к увеличению объема циркулирующей крови, нормализации микроциркуляции и перфузии тканей. То есть SVR оказывает противошоковый эффект благодаря резкому увеличению внутрисосудистого объема крови, а уменьшение отеков способствует улучшению микроциркуляции и перфузии тканей, нормализации водно-электролитного баланса. Инфузионная терапия анафилактического шока проводится кристаллоидными растворами до гемодинамической стабилизации. Выбор допустимых препаратов для инфузии варьирует среди простых и сбалансированных солевых растворов, препаратов на основе многоатомных спиртов с учетом индивидуальной реакции пациента на объемную инфузию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анафилаксия, шок, инфузия.

Анафілактичний шок – це анафілаксія з ознаками критичної органної гіпоперфузії [22]. Своєю чергою, анафілаксія являє собою загрозливу для життя тяжку форму генералізованої чи системної реакції гіперчутливості, що характеризується швидким початком із небезпечними для життя порушеннями дихання та кровообігу й зазвичай ураженням шкіри та слизових оболонок. Основними тригерами анафілаксії є харчові продукти, лікарські засоби й отрута перетинчастокрилих комах, а у 20 % випадків тригер ідентифікувати неможливо [3]. Спрогнозувати тяжкість реакції анафілаксії неможливо: кожен випадок може потенційно загрожувати життю хворого [28]. Анафілаксія залишається однією з найменш запобіжних причин смертей, пов'язаних із наркозом [12]. Загалом до 2 % таких хворих гине [17], і щороку від анафілаксії помирають 1-5 осіб на 1 млн населення [19], що становить близько 100 людей щодня. Цього року Всесвітній тиждень алергії – щорічна ініціатива Всесвітньої організації алергії (WAO), що відбудеться 28 червня – 4 липня, присвячено анафілаксії в контексті збереження життя пацієнтів.

Традиційно анафілактичну реакцію розглядають як реакцію гіперчутливості, що зумовлена імунологічно опосередкованим вивільненням медіаторів з опасистих клітин і базофілів під впливом IgE (та, можливо, IgG), імунних комплексів та/або комплементу. Термін «анафілактоїдна реакція» характеризує клінічно схожі події, не опосередковані IgE, що викликаються факторами, котрі спричиняють раптову масивну дегрануляцію опасистих клітин або базофілів за відсутності імуноглобулінів. Анафілактоїдні реакції можуть бути зумовлені активацією комплементу без формування імунного комплексу, прямою активацією опасистих клітин і базофілів, що призводить до вивільнення гістаміну, або іншими механізмами (наприклад, активацією калікреїн-кінінової системи). У великій кількості досліджень було з'ясовано, що в деяких пацієнтів й імунологічна, й неімунологічна анафілаксія можуть виникати одночасно [24]. Утім, симптоми анафілаксії однакові незалежно від залученого механізму. Нещодавно WAO запропонувала вилучити термін «анафілактоїдна реакція», а всі епізоди, клінічно схожі на опосередковані IgE реакції, називати анафілаксією [10]. Для клініцистів і пацієнтів важливим є те, що анафілаксія, незалежно від механізму, є серйозною та потенційно небезпечною для життя подією, котру потрібно негайно лікувати [6].

Клінічні прояви анафілаксії залежать від ураження того або іншого органа чи системи. Початковим проявом анафілаксії може бути зомління. Оскільки анафілаксія є генералізованою реакцією, то переважно в патологічному процесі задіяно дві чи більше систем, хоча трапляється ураження тільки однієї системи. Симптомами анафілаксії можуть бути свербіж губ, язика та піднебіння, набряк губ і язика, біль у животі, посилена перистальтика, нудота, блювання, діарея, дифузна еритема, кропив'янка, свербіж, ангіоневротичний набряк шкіри, періорбітальний набряк та еритема, кон'юнктивальна еритема, сльозотеча. З боку органів дихання можуть спостерігатися риніт, чхання, закладеність носа, ринорея, обструкція верхніх дихальних шляхів унаслідок ангіоневротичного набряку язика, ротоглотки чи гортані; бронхоспазм, скутість у грудній клітці, кашель, хрипи. Серцево-судинними проявами є непритомність, гіпотензія, аритмія, гіповолемічний шок, біль у грудній клітці [29].

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-21-27

Лікування анафілаксії стандартизоване національними та міжнародними настановами. У пацієнтів з анафілаксією слід негайно оцінити прохідність дихальних шляхів, функції дихання, кровообігу. Швидке розпізнавання анафілаксії, введення епінефрину та заміщення внутрішньосудинної рідини є ключовими факторами успішного результату лікування цієї потенційно фатальної події. Першою лінією терапії є внутрішньом'язове введення епінефрину. При зупинці серця має негайно проводитися серцево-легенева реанімація. Друга лінія передбачає видалення тригера (ймовірний тригер анафілаксії має бути негайно вилучений, якщо це можливо) та виклик допомоги (служба швидкої медичної допомоги чи реанімаційна бригада). Усім пацієнтам з анафілаксією слід уводити високу концентрацію кисню через маску до 6-8 л/хв. Внутрішньовенні рідини (інфузійна підтримка) повинні бути введені пацієнтам із серцево-судинною нестабільністю. Рідини, що слід обирати в цьому випадку, – це електроліти, котрі мають бути введені в болюсах 20 мл/кг (5-10 мл/кг у перші 5-10 хвилин дорослому, 10 мл/кг – дитині). Перевагу слід віддавати комплексним гіперосмолярним препаратам для малооб'ємної інфузійної терапії (small volume resuscitation – SVR). Інгаляційні β_2-агоністи короткої дії можуть бути додатково введені для полегшення симптомів бронхоспазму в пацієнтів з анафілаксією. Третя лінія лікування – це введення блокаторів H_1- та H_2-гістамінових рецепторів, глюкокортикоїдів і глюкагону [3, 25].

Найтяжчою формою анафілаксії є анафілактичний шок. Шок – це небезпечні для життя циркуляторні розлади, котрі призводять до порушення мікроциркуляції та недостатньої органної перфузії. Причини неадекватної перфузії органів різноманітні, але всі вони в підсумку призводять до тканинної гіпоксії. Генералізована тканинна гіпоксія спричиняє небезпечні для життя порушення метаболізму та зрештою незворотні пошкодження органів. Загальною рисою всіх видів шоку є значна невідповідність між потребою й забезпеченням кисню. За клінічно орієнтованою класифікацією існує чотири основні категорії шоку, кожна з яких переважно пов'язана з однією з чотирьох систем органів. Гіповолемічний шок зумовлений внутрішньосудинними втратами об'єму й лікується заміщенням рідини збалансованими кристалоїдами. Перерозподільний, або дистрибутивний, шок – це стан відносної гіповолемії, що виникає внаслідок патологічного перерозподілу абсолютного внутрішньосудинного об'єму й лікується комбінацією вазоконстрикторів і заміщенням рідини. Кардіогенний шок є наслідком первинної серцевої дисфункції, котру слід лікувати залежно від ситуації. При обструктивному шоці гіпоперфузія виникає через підвищену резистентність унаслідок блокування кровообігу [27].

Для анафілактичного шоку притаманні риси як перерозподільного (дистрибутивного), так і гіповолемічного шоку. Гемодинамічні симптоми анафілаксії є вторинними щодо вазодилатації та глибокої втрати внутрішньосудинної рідини [10].

Перерозподільний (вазодилатаційний) шок – це стан, при якому системне розширення судин спричиняє зниження притоку крові до мозку, серця та нирок, що призводить до пошкодження життєво важливих органів. Перерозподільний шок також зумовлює переміщення рідини з капілярів у навколишні тканини, що супроводжується неадекватною перфузією тканин і ще більше ускладнює клінічну картину [26].

Тож основним принципом, яким слід керуватися при проведенні інфузійної терапії анафілактичного шоку, є принцип SVR. Ця терапія заснована насамперед на перерозподілі ендогенної рідини без необхідності введення значних об'ємів екзогенних розчинів. Гіперосмолярні препарати, що використовуються для проведення SVR, забезпечують повернення рідини з міжклітинного простору в судинне русло. Переміщення рідини з міжклітинного сектора до внутрішньосудинного зумовлює збільшення об'єму циркулюючої крові, нормалізацію мікроциркуляції та перфузії тканин.

Неконтрольована вазодилатація, або вазоплегія, є всюдисущим явищем при всіх задавнених шокових станах, включаючи септичний, кардіогенний, геморагічний та анафілактичний шок. Патофізіологія вазоплегії є складною та включає порушення різних механізмів у клітинах гладкої мускулатури судин, такі як десенсибілізація рецепторів, пов'язаних із білком G (адренорецептори, рецептори вазопресину-1, рецептори ангіотензину 1 типу), вторинна запальна альтерація, кортикостероїдна недостатність і збільшення продукції оксиду азоту [14].

Вазоплегія корегується вазоконстрикторами. Тому адреналін (епінефрин) має головне значення в лікуванні анафілактичного шоку та в рекомендованих дозах сприяє звуженню судин, бронходилатації, збільшенню серцевого викиду, зменшенню набряку слизових оболонок і зниженню вивільнення медіаторів [12]. Використання вазопресорів може бути ефективним лише за умови адекватного заміщення рідини [14], як і для корекції гіповолемії необхідне інтенсивне внутрішньовенне введення рідини [12]. Агресивне введення рідини є критичним кроком у забезпеченні притоку крові до життєво важливих органів [12].

Першим кроком разом із застосуванням вазоконстрикторів є проведення SVR препаратами гіперосмолярної дії. Завдяки гіперосмолярності комплексних препаратів виникає зворотне переміщення рідини з міжклітинного простору в судинне русло, що забезпечує протишоковий ефект завдяки різкому збільшенню внутрішньосудинного об'єму крові, а зменшення набряків сприяє покращенню мікроциркуляції та перфузії тканин, нормалізації водно-електролітного балансу.

Ретроспективний аналіз випадків анафілаксії в Австралії та Новій Зеландії виявив, що заміщення рідини зазвичай проводиться недостатньо. Поряд із терапією адреналіном, адекватна інфузія рідини є визначальним кроком у лікуванні гіпотензії. Було показано, що під час анафілаксії від 35 до 70 % об'єму крові може покидати судинне русло протягом 10-15 хвилин. Це потребує інтенсивної терапії із застосуванням багаторазових болюсів рідини в об'ємі 20 мл/кг [7].

Залежно від фізико-хімічних властивостей препарати для інфузійної терапії класифікують на три групи: кристалоїдні розчини, колоїдні розчини й емульсії [2]. На думку деяких авторів, для інфузійної терапії анафілактичного шоку можуть бути використані колоїдні чи кристалоїдні розчини [7, 21].

Протягом десятиріч тривають дискусії щодо того, чи варто використовувати колоїди та кристалоїди в терапії шоку, а також які саме колоїди обрати. Колоїди

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-21-27

мають подвійну перевагу перед кристалоїдами, адже сприяють швидшому та постійнішому збільшенню об'єму плазми й дають змогу швидко досягати стабілізації кровообігу завдяки більшому підвищенню онкотичного тиску. Зазначені метою лікування гемодинамічні кінцеві точки досягаються раніше з меншим об'ємом колоїдів [15]. Колоїди можуть бути ефективнішими під час анафілаксії для відновлення внутрішньосудинного об'єму рідини за винятком ситуацій, коли на момент анафілаксії хворому вводився синтетичний колоїд. У цьому випадку колоїд є потенційною причиною реакції, його введення слід припинити, а флакон утилізувати, щоби запобігти випадковому повторному приєднанню [7]. З огляду на те що при застосуванні основних підгруп колоїдних розчинів (декстранів, препаратів гідроксіетилкрохмалю, препаратів желатину) реєструвалися анафілактичні реакції, актуальними розчинами для лікування анафілактичного шоку визнано кристалоїди [3, 8, 11, 25, 30].

Група кристалоїдних розчинів представлена такими підгрупами: сольові розчини, що не містять органічних аніонів; сольові розчини, що містять органічні аніони; вуглеводи; препарати на основі багатоатомних спиртів; речовини, що містять аміногрупу; амінокислоти [2].

Сольові розчини, що не містять органічних аніонів, – це ізотонічний розчин натрію хлориду, розчин Рінгера, розчин Рінгера-Локка та Трисоль [2]. Сольовой розчин 0,9 % NaCl найчастіше використовують як рідину для корекції гіповолемії. Проте цей ізотонічний розчин містить надлишкову кількість натрію та хлору [13]. Використання великих об'ємів 0,9 % розчину NaCl може призводити до гіперхлоремічного метаболічного ацидозу з гострим ураженням нирок через вазоконстрикцію та гіпоперфузію кори нирок [15]. Окрім цього, за даними літератури, гіперхлоремія пов'язана з порушеннями імунітету, гіперкаліємією та підвищеним ризиком смерті [13, 18, 23]. Розчин Рінгера містить хлориди натрію, калію, кальцію, але зберігає недолік фізіологічного розчину – підвищений уміст хлору. Розчин Рінгера-Локка містить гідрокарбонат, завдяки чому досягаються зниження концентрації хлору та додатковий ефект – вплив на кислотно-лужний стан зі зниженням ступеня ацидозу. Трисоль – іще один розчин, який не містить органічних аніонів, складається з іонів натрію, калію, хлору та гідрокарбонату [2].

Сольові розчини, що містять органічні аніони, – це Рінгера Лактат, Дисоль, Ацесоль, Хлосоль, Йоностерил [2]. Це збалансовані сольові розчини, кристалоїди з обмеженим умістом хлору, що мають у своєму складі ацетат, лактат або глюконат та імітують склад позаклітинної рідини [15]. Слабкі органічні кислоти здатні підвищувати буферну ємність крові, що є перспективним для регуляції кислотно-лужної рівноваги [1]. Ці розчини можуть мати такі недоліки, як гіпотонічність й ускладнення у вигляді гіперлактатемії та метаболічного алкалозу [15]. Проте використання збалансованих кристалоїдів пов'язане з нижчою частотою гострого ураження нирок і смерті порівняно з 0,9 % розчином натрію хлориду [23].

Кристалоїдні розчини вуглеводів – розчин глюкози – не застосовуються в корекції гіповолемічних станів через їх фармакокінетику. Незважаючи на більші розміри молекули порівняно з молекулами солей глюкоза швидко покидає судинне русло через високу проникність стінки капілярів, її метаболізм під впливом інсуліну та виведення надлишку глюкози нирками [2].

Кристалоїди на основі багатоатомних спиртів представлені розчинами п'ятитомних спиртів (ксилітолу) та шестиатомних (сорбітолу та манітолу) [2]. Серед них найефективнішими в терапії гіповолемії є комбіновані розчини. Реосорбілакт – це 6 % (ізотонічний) розчин сорбітолу. Крім шестиатомного спирту, до складу 100 мл розчину входять 1,9 г натрію лактату, 0,6 г натрію хлориду, 0,01 г кальцію хлориду, 0,03 г калію хлориду, 0,02 г магнію хлориду. Сорбітол – безбарвні кристали солодкого смаку, котрі добре розчиняються у воді. У печінці сорбітол спочатку перетворюється на фруктозу, що надалі перетворюється на глюкозу, а потім на глікоген. Ізотонічний розчин сорбітолу має дезагрегантну дію й таким чином поліпшує мікроциркуляцію та перфузію тканин. Окрім джерела енергії, сорбітол чинить діуретичну дію, покращує процеси всмоктування в кишечнику, має жовчогінний ефект. Натрію лактат, на відміну від розчину бікарбонату, сприяє повільній корекції метаболічного ацидозу без різких коливань pH. Реосорбілакт стабілізує гемодинаміку, покращує мікроциркуляцію, має реологічні, протишокові, дезінтоксикаційні, залужнювальні властивості [4, 5].

Вибір типу рідини для інтенсивної терапії є складним рішенням для клініциста. За наявними даними, ідеального розчину для реанімації не існує. Ідеальна рідина для лікування шоку повинна мати максимально подібний до позаклітинної склад для підтримки клітинного метаболізму й уникнення дисфункції органів, а також сприяти збільшенню внутрішньосудинного об'єму, зберігати й оптимізувати серцевий викид [16]. Кращим є спостереження за реакцією пацієнта на об'ємну інфузію, ніж слідування одній рекомендації, адже кожен пацієнт по-різному відповідає на лікування. Терапія шоку має бути спрямована на фізіологічні цілі гемодинамічної стабілізації [15]. На прикладі септичного (вазодилатаційного) шоку рекомендовано продовжувати інфузію рідини, допоки гемодинаміка покращується [20].

Зважаючи на взаємозв'язок «доза – ефект» і побічні ефекти, терапію рідиною слід вважати подібною до іншої медикаментозної терапії з конкретними показаннями та з огляду на рекомендації щодо типу та дози рідини. Запропоновано виділити чотири окремі фази (стадії) інфузійної терапії шоку: реанімація, оптимізація, стабілізація та деескалація. Термінологія об'ємів інфузії має такий вигляд:

- болюс рідини: швидка інфузія для корекції гіпотензії, зазвичай включає інфузію щонайменше 500 мл рідини протягом максимум 15 хвилин;
- челендж рідини: 100-200 мл протягом 5-10 хвилин із повторною оцінкою для оптимізації перфузії тканин;
- інфузія рідини: безперервна внутрішньовенна доставка рідини для підтримки гомеостазу, заміщення втрат або запобігання травмам органів;
- підтримання рідини: введення рідини пацієнтам, які не можуть задовольнити свої потреби пероральним шляхом в об'ємі фізіологічних потреб і поточних втрат [9].

Схематичний зв'язок фази й об'єму інфузії викладено в табл.

Отже, лікування анафілактичного шоку полягає в одночасному проведенні заходів із корекції анафілаксії та шоку. Це припинення контакту з речовиною, котру підозрюють

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-21-27

Таблиця. Фази (стадії) інфузійної терапії шоку [9]

	Реанімація	Оптимізація	Стабілізація	Деескалація
Принципи	Збереження життя	Порятунок органів	Підтримка органів	Відновлення органів
Цілі	Корекція шоку	Оптимізація та підтримка тканинної перфузії	Досягнення нульового чи негативного балансу рідини	Мобілізація акумульованої рідини
Тривалість	Хвилини	Години	Дні	Дні-тижні
Фенотип	Тяжкий	Нестабільний	Стабільний	Одужання
Об'єми інфузії	Болюс	Інфузія із застосуванням челенджів рідини	Мінімальна підтримувальна інфузія, якщо пероральний прийом недостатній	Пероральний прийом рідини. Уникнення зайвих внутрішньовенних рідин

як причину реакції; відновлення прохідності верхніх дихальних шляхів; у разі зупинки дихання чи кровообігу – реанімаційні заходи; введення адреналіну; подача кисню. Інфузійна терапія проводиться кристалоїдними розчинами до гемодинамічної стабілізації. Вибір допустимих розчинів для інфузії варіює серед простих і збалансованих сольових розчинів, препаратів на основі багатоатомних спиртів з огляду на індивідуальну реакцію пацієнта на об'ємну інфузію.

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-21-27

Література

1. Горовенко Н.Г., Гуменюк Н.И., Деркач Н.Н. Использование инфузионных препаратов для коррекции метаболического ацидоза. *Український хіміотерапевтичний журнал.* 2008; 1-2 (22): 29-33.
2. Гуменюк Н.И., Киркилевский С.И. Инфузионная терапия. *Теория и практика.* – К.: Книга плюс, 2004. – 208 с.
3. Наказ МОЗ України від 30.12.2015 № 916 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при медикаментозній алергії, включаючи анафілаксію». *Астма та алергія.* 2016; 3: 46-68.
4. Недашківський С.М., Бабак С.І., Дзюба Д.О., Третьяченко С.О., Галушко О.А. Багатоатомні спирти. Частина 1. Манітол і сорбітол. *Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря.* 2016; 1 (57): 9-12.
5. Фещенко Ю.И., Гуменюк Н.И. Инфузионная терапия в клинике внутренних болезней. *Український хіміотерапевтичний журнал.* 2008; 1-2 (22): 9-13.
6. Anaphylaxis vs. anaphylactoid reactions. Available at: https://www.worldallergy.org/ask-the-expert/questions/anaphylaxis-vs-anaphylactoid-reactions (Last accessed: 28.04.2020).
7. Australian and New Zealand College of Anaesthetists (ANZCA) and Australian and New Zealand Anaesthetic Allergy Group (ANZAAG) Perioperative Anaphylaxis Management Guidelines. Available at: http://www.anzca.edu.au/documents/bp-anaphylaxis-2016.pdf (Last accessed: 13.05.2020).
8. Farooque S., Kenny M., Marshall S. Anaphylaxis to intravenous gelatin based solutions: a case series examining clinical features and severity. *Anaesthesia.* 2019; 74: 174-179. doi: 10.1111/anae.14497.
9. Hoste E., Maitland K., Brudney C. et al. for the ADQI XII Investigators Group. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *British Journal of Anaesthesia.* 2014; 113 (5): 740-747. https://doi.org/10.1093/bja/aeu300.
10. Hall J., Kress J., Schmidt G., Wood L. Principles of critical care (Internal medicine). 4th edition. Hardcover, 2015; 1392 p. ISBN-10: 0-07-173881-9.
11. Kim H., Kim S., Oh M., Kim J. Anaphylaxis induced by hydroxyethyl starch during general anesthesia. A case report. *Korean J. Anesthesiol.* 2012; 63 (3): 260-262. doi: 10.4097/kjae.2012.63.3.260.
12. Kolawole H., Marshall S., Crilly H., Kerridge R., Roessler P. Australian and New Zealand Anaesthetic Allergy Group / Australian and New Zealand College of Anaesthetists Perioperative Anaphylaxis Management Guidelines. *Anaesthesia and intensive care.* 2017; 45 (2): 151-158. DOI: 10.1177/0310057X1704500204.
13. Krajewski M., Raghunathan K., Paluszkiewicz S., Schermer C., Shaw A. Meta-analysis of high-versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *Br.J. Surg.* 2015; 102 (1): 24-36. doi: 10.1002/bjs.9651.
14. Levy B., Fritz C., Tahon E., Jacquot A., Auchet T., Kimmoun A. Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future. *Crit. Care.* 2018; 22 (1): 52. doi: 10.1186/s13054-018-1967-3.
15. Mandal M. Ideal resuscitation fluid in hypovolemia: the quest is on and miles to go! *Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.* 2016; 6 (2): 54-55. doi: 10.4103/2229-5151.183020.
16. Messina A. et al. Fluids in shock. ICU Management & Practice. 2018; 18 (3): 154-157.
17. Moneret-Vautrin D., Morisset M., Flabbee J., Beaudouin E., Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy.* 2005; 60 (4): 443. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00785.x.
18. Moritz L., Ayus J. Maintenance intravenous fluids in acutely ill patients. N. Engl. J. Med. 2015; 373: 1350-1360. DOI: 10.1056/NEJMra1412877.
19. Pawankar R., Canonica G., Holgate S., Lockey R., Blaiss M. The WAO white book on allergy (update 2013). World Allergy Organization, 2013. ISBN: 061592915X, 9780615929156.
20. Rhodes A., Evans L., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43 (3): 304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
21. Roselló S., Blasco I., García Fabregat L. et al. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO clinical practice guidelines. *Ann. Oncol.* 2017; 28 (suppl. 4): iv100-iv118. doi: 10.1093/annonc/mdx216.
22. Schneider G., Kachroo S., Jones N. et al. A systematic review of validated methods for identifying anaphylaxis, including anaphylactic shock and angioneurotic edema, using administrative and claims data. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2012; 21 (S1): 240-247. DOI: 10.1002/pds.2327.
23. Semler M., Self W., Wanderer J. et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (9): 829-839. doi: 10.1056/NEJMoa1711584.
24. Simons F., Ardusso L., Bilo M., Cardona V., Ebisawa M., El-Gamal Y. et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2014; 7 (1): 9. doi: 10.1186/1939-4551-7-9.
25. Simons F., Ardusso L., Dimov V., Ebisawa M., El-Gamal Y., Lockey R., Sanchez-Borges M., Senna G., Sheikh A., Thong B., Worm M., World Allergy Organization. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2013; 162 (3): 193-204. doi: 10.1159/000354543.

References

1. Gorovenko N.H., Gumeniuk N.I., Derkach N.N. Ispol'zovanie infuzionnyh preparatov dlja korrekcii metabolicheskogo acidoza [The use of infusion drugs to correct metabolic acidosis]. *Ukrainian Chemotherapeutic Journal.* 2008; 1-2 (22): 29-33.
2. Gumeniuk N.I., Kirkilevskiy S.I. Infuzionnaya terapiya. *Teoriya i praktika* [Infusion therapy. Theory and practice]. K.: Kniga plyus, 2004. 208 p.
3. Nakaz MOZ Ukraini vid 30.12.2015 № 916 "Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya mediko-tekhnologichnih dokumentiv zi standartizacii medichnoi dopomogi pri medikamentoznij alergii, vklyuchayuchi anafilaksiyu" [Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Medication allergy, including anaphylaxis»]. *Asthma and Allergy.* 2016; 3: 46-68.
4. Nedashkivskyy S.M., Babak S.I., Dzyuba D.O., Tretyachenko S.O., Halushko O.A. Bahatoatomni spyrty. Chastyna 1. Manitol i sorbitol [Polyhydric alcohols. Part 1. Mannitol and sorbitol]. *Hostri ta nevidkladni stany u praktytsi likarya.* 2016; 1 (57): 9-12.
5. Feshchenko Y.I., Gumeniuk N.I. Infuzionnaja terapija v klinike vnutrennih boleznej [Infusion therapy in the clinic of internal medicine]. *Ukrainian Chemotherapeutic Journal.* 2008; 1-2 (22): 9-13.
6. Anaphylaxis vs. anaphylactoid reactions. Available at: https://www.worldallergy.org/ask-the-expert/questions/anaphylaxis-vs-anaphylactoid-reactions (Last accessed: 28.04.2020).
7. Australian and New Zealand College of Anaesthetists (ANZCA) and Australian and New Zealand Anaesthetic Allergy Group (ANZAAG) Perioperative Anaphylaxis Management Guidelines. Available at: http://www.anzca.edu.au/documents/bp-anaphylaxis-2016.pdf (Last accessed: 13.05.2020).
8. Farooque S., Kenny M., Marshall S. Anaphylaxis to intravenous gelatin based solutions: a case series examining clinical features and severity. *Anaesthesia.* 2019; 74: 174-179. doi: 10.1111/anae.14497.
9. Hoste E., Maitland K., Brudney C. et al. for the ADQI XII Investigators Group. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *British Journal of Anaesthesia.* 2014; 113 (5): 740-747. https://doi.org/10.1093/bja/aeu300.
10. Hall J., Kress J., Schmidt G., Wood L. Principles of critical care (Internal medicine). 4th edition. Hardcover, 2015; 1392 p. ISBN-10: 0-07-173881-9.
11. Kim H., Kim S., Oh M., Kim J. Anaphylaxis induced by hydroxyethyl starch during general anesthesia. A case report. *Korean J. Anesthesiol.* 2012; 63 (3): 260-262. doi: 10.4097/kjae.2012.63.3.260.
12. Kolawole H., Marshall S., Crilly H., Kerridge R., Roessler P. Australian and New Zealand Anaesthetic Allergy Group / Australian and New Zealand College of Anaesthetists Perioperative Anaphylaxis Management Guidelines. *Anaesthesia and intensive care.* 2017; 45 (2): 151-158. DOI: 10.1177/0310057X1704500204.
13. Krajewski M., Raghunathan K., Paluszkiewicz S., Schermer C., Shaw A. Meta-analysis of high-versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *Br. J. Surg.* 2015; 102 (1): 24-36. doi: 10.1002/bjs.9651.
14. Levy B., Fritz C., Tahon E., Jacquot A., Auchet T., Kimmoun A. Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future. *Crit. Care.* 2018; 22 (1): 52. doi: 10.1186/s13054-018-1967-3.
15. Mandal M. Ideal resuscitation fluid in hypovolemia: the quest is on and miles to go! *Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.* 2016; 6 (2): 54-55. doi: 10.4103/2229-5151.183020.
16. Messina A. et al. Fluids in shock. ICU Management & Practice. 2018; 18 (3): 154-157.
17. Moneret-Vautrin D., Morisset M., Flabbee J., Beaudouin E., Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy.* 2005; 60 (4): 443. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00785.x.
18. Moritz L., Ayus J. Maintenance intravenous fluids in acutely ill patients. N. Engl. J. Med. 2015; 373: 1350-1360. DOI: 10.1056/NEJMra1412877.
19. Pawankar R., Canonica G., Holgate S., Lockey R., Blaiss M. The WAO white book on allergy (update 2013). World Allergy Organization, 2013. ISBN: 061592915X, 9780615929156.
20. Rhodes A., Evans L., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43 (3): 304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
21. Roselló S., Blasco I., García Fabregat L. et al. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO clinical practice guidelines. *Ann. Oncol.* 2017; 28 (suppl. 4): iv100-iv118. doi: 10.1093/annonc/mdx216.
22. Schneider G., Kachroo S., Jones N. et al. A systematic review of validated methods for identifying anaphylaxis, including anaphylactic shock and angioneurotic edema, using administrative and claims data. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2012; 21 (S1): 240-247. DOI: 10.1002/pds.2327.
23. Semler M., Self W., Wanderer J. et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (9): 829-839. doi: 10.1056/NEJMoa1711584.
24. Simons F., Ardusso L., Bilo M., Cardona V., Ebisawa M., El-Gamal Y. et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2014; 7 (1): 9. doi: 10.1186/1939-4551-7-9.
25. Simons F., Ardusso L., Dimov V., Ebisawa M., El-Gamal Y., Lockey R., Sanchez-Borges M., Senna G., Sheikh A., Thong B., Worm M., World Allergy Organization. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2013; 162 (3): 193-204. doi: 10.1159/000354543.

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-21-27

26. Smith N., Lopez R., Silberman M. Distributive shock [Updated 2019 Nov 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470316.
27. Standl T., Annecke T., Cascorbi I., Heller A., Sabashnikov A., Teske W. The nomenclature, definition and distinction of types of shock. *Dtsch Arztebl Int.* 2018; 115 (45): 757-768. doi: 10.3238/arztebl.2018.0757.
28. Turner P., Worm M., Ansotegui I. et al. Time to revisit the definition and clinical criteria for anaphylaxis? *World Allergy Organ J.* 2019; 12 (10): 100066. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100066.
29. World Allergy Organization. Anaphylaxis: synopsis. Updated: April, 2019. Available at: https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/anaphylaxis-synopsis (Last accessed: 30.04.2020).
30. Zingerman C., Landow L., Wise R. Anaphylactoid reactions to dextran 40 and 70: reports to the United States Food and Drug Administration, 1969-2004. *J. Vasc. Surg.* 2006; 43: 1004-1009. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.01.006.

26. Smith N., Lopez R., Silberman M. Distributive shock [Updated 2019 Nov 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470316.
27. Standl T., Annecke T., Cascorbi I., Heller A., Sabashnikov A., Teske W. The nomenclature, definition and distinction of types of shock. *Dtsch Arztebl Int.* 2018; 115 (45): 757-768. doi: 10.3238/arztebl.2018.0757.
28. Turner P., Worm M., Ansotegui I. et al. Time to revisit the definition and clinical criteria for anaphylaxis? *World Allergy Organ J.* 2019; 12 (10): 100066. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100066.
29. World Allergy Organization. Anaphylaxis: synopsis. Updated: April, 2019. Available at: https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/anaphylaxis-synopsis (Last accessed: 30.04.2020).
30. Zingerman C., Landow L., Wise R. Anaphylactoid reactions to dextran 40 and 70: reports to the United States Food and Drug Administration, 1969-2004. *J. Vasc. Surg.* 2006; 43: 1004-1009. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.01.006.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Гуменюк Микола Іванович
Провідний науковий співробітник відділення технологій лікування неспецифічних захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».
Д-р мед. наук.
10, вул. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-4365-6224

Гуменюк Галина Львівна
Професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.
Д-р мед. наук.
10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-8160-7856

Опімах Світлана Генріхівна
Науковий співробітник ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».
Канд. мед. наук.
10, вул. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-4631-2048

Gumeniuk Mykola Ivanovych
Leading Researcher, Department of Technologies of Treatment of Nonspecific Lung Diseases, National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine.
MD.
10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-4365-6224

Gumeniuk Galyna Lvivna
Professor of Department of Phthisiology and Pulmonology, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk.
MD.
10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-8160-7856

Opimakh Svitlana Henrikhivna
Researcher in National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine.
PhD.
10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-4631-2048

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO
Гуменюк Микола Іванович
10, вул. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.
E-mail: info@incure.info

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-21-27

УДК: 616.24-085:615.835.5:615.835.56

Дослідження розподілу частинок аерозолю інгаляційних препаратів за допомогою каскадного імпактора

Д.В. Добрянський[1], Д.В. Голишкін[2], О.В. Лось[2], А. Балацький[2], О. Трошина[2]
1. Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ
2. ТОВ «Юрія-Фарм», м. Київ
Конфлікт інтересів: відсутній

ОБҐРУНТУВАННЯ. Успішна небулізація є наслідком вдалого застосування небулайзера та препарату, котрі рівною мірою визначають доступність і розподіл діючої речовини. Кількість речовини, доставленої різними небулайзерними системами, може різнитися в більш ніж 10 разів.
МЕТА. Дослідити розподіл частинок аерозолю інгаляційних препаратів виробництва «Юрія-Фарм» при використанні небулайзера Ulaizer home.
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. За допомогою імпактора нового покоління (Copley Scientific Limited, Велика Британія) досліджено небулайзер Ulaizer Home та інгаляційні препарати (Декасан, Лорде гіаль, Небуфлюзон, Небутамол).
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Медіанний аеродинамічний діаметр за масою (МАДМ) частинок препарату Декасан становив 4,878 мкм, середнє геометричне відхилення (СГВ) – 1,72. МАДМ частинок препарату Лорде гіаль дорівнював 3,194 мкм, СГВ – 1,556. Розподіл крапель аерозолю для препарату Небутамол виявився подібним до такого препаратів нев'язких водних розчинів (МАДМ – 5,363 мкм, СГВ – 1,924). Для Небуфлюзону МАДМ дорівнював 5,491 мкм, СГВ – 1,724.
ВИСНОВКИ. Запорукою успішної небулізації є доставка інгаляційного препарату до необхідної ділянки дихальної системи, що напряму залежить від параметрів аерозолю. Розподіл частинок препаратів виробництва «Юрія-Фарм» при небулізації за допомогою пристрою Ulaizer Home дозволяє доставити потрібну кількість лікарської речовини в необхідні відділи дихальної системи.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: небулайзер, медіанний аеродинамічний діаметр за масою, каскадний імпактор.

Investigation of the distribution of particles of drugs with the help of cascade impactor

D.V. Dobrianskyi[1], D.V. Holyshkin[2], O.V. Los[2], A. Balatskyi[2], O. Troshyna[2]
1. National Medical University named after O.O. Bohomolets, Kyiv
2. Yuria-Pharm LLC, Kyiv
Conflict of interest: none

BACKGROUND. Successful nebulization is a result of joint usage of nebulizer and medication, which equally define availability and disposition of the active substance. Amount of the substance delivered by different nebulizer systems may differ in more than 10 times.
OBJECTIVE. The aim of the study was to investigate the distribution of aerosol particles of drugs for inhalation manufactured by «Yuria-Pharm» under conditions of usage of Ulaizer Home.
MATERIALS AND METHODS. We investigated Ulaizer Home nebulizer and medications for inhalation (Decasan, Lorde hyal, Nebufluson, Nebutamol) with the help of new generation impactor ("Copley Scientific Limited", Great Britain).
RESULTS AND DISCUSSION. Mass median aerodynamic diameter (MMAD) of Decasan particles was 4.878 μm, geometric standard deviation (GSD) – 1.72. MMAD of Lorde hyal particles was 3.194 μm, GSD – 1.556. Drop distribution for Nebutamol was alike the distribution for non-viscous aqueous solutions (MMAD – 5.363 μm, GSD – 1.924). For Nebufluson MMAD was 5.491 μm, GSD – 1.724.
CONCLUSIONS. The delivery of the inhaled drug to the required area of the respiratory system is a key to successful nebulization. It directly depends on the parameters of the aerosol. The distribution of particles of drugs manufactured by «Yuria-Pharm» in case of nebulization using Ulaizer Home allows to deliver the required amount of drug to the predefined parts of the respiratory system.

KEY WORDS: nebulizer, mass median aerodynamic diameter, cascade impactor.

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-28-33

Исследование распределения частиц аэрозоля ингаляционных препаратов при помощи каскадного импактора

Д.В. Добрянский[1], Д.В. Голышкин[2], А.В. Лось[2], А. Балацкий[2], А. Трошина[2]
1. Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев
2. ООО «Юрия-Фарм», г. Киев
Конфликт интересов: отсутствует

ОБОСНОВАНИЕ. Успешная небулизация является следствием совместного применения небулайзера и препарата, которые в равной мере определяют доступность и распределение действующего вещества. Количество вещества, доставленного различными небулайзерными системами, может отличаться в более чем 10 раз.
ЦЕЛЬ. Исследовать распределение частиц аэрозоля ингаляционных препаратов производства «Юрія-Фарм» с использованием небулайзера Ulaizer home.
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. С помощью импактора нового поколения (Copley Scientific Limited, Великобритания) был исследован небулайзер Ulaizer Home и препараты для ингаляционного применения (Декасан, Лорде гиаль, Небуфлюзон, Небутамол).
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Медианный аэродинамический диаметр по массе (МАДМ) частичек препарата Декасан составил 4,878 мкм, среднее геометрическое отклонение (СГО) – 1,72. МАДМ частичек препарата Лорде гиаль равнялся 3,194 мкм, СГО – 1,556. Распределение капель аэрозоля для препарата Небутамол оказалось схожим с таковым препаратов невязких водных растворов (МАДМ – 5,363 мкм, СГО – 1,924). Для Небуфлюзона МАДМ равнялся 5,491 мкм, СГО – 1,724.
ВЫВОДЫ. Залогом успешной небулизации является доставка ингаляционного препарата в нужные участки дыхательной системы, что напрямую зависит от параметров аэрозоля. Распределение частиц препаратов производства «Юрия-Фарм» при небулизации с помощью устройства Ulaizer Home позволяет доставлять нужное количество лекарственного вещества в необходимые отделы дыхательной системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: небулайзер, медианный аэродинамический диаметр по массе, каскадный импактор.

Вступ. Інгаляційна терапія забезпечує істотні клінічні переваги для пацієнтів із респіраторними хворобами на кшталт бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень [1, 2]. Зокрема, перевагами легеневої доставки препаратів є зменшення частоти побічних реакцій порівняно з системною фармакотерапією; негайний контакт з органом-мішенню; неінвазивність.

Легеневий шлях доставки препаратів є відносно складним, оскільки в дихальній системі сформувалася низка захисних механізмів, які перешкоджають потраплянню частинок ліків до легень і сприяють їх видаленню або інактивації [3]. Ці захисні механізми поділяються на механічні (осідання частинок і крапель препарату в роті та носі; осідання частинок препарату у верхніх дихальних шляхах з обмеженням їх надходження до віддалених ділянок легень; звуження дихальних шляхів і гіперсекреція слизу внаслідок респіраторних захворювань; видалення препарату в результаті функціонування мукоциліарного кліренсу), хімічні (руйнування препарату протеолітичними ферментами; дія певних речовин, наприклад сурфактанта) й імунологічні (захоплення частинок препарату альвеолярними макрофагами) [4, 5].

На ефективність лікування аерозолями фармакопрепаратів впливають фізико-хімічні властивості інгальованих рідин (розподіл частинок аерозолю за розміром, їхня густина, гігроскопічність, форма та морфологія), будова пристрою для інгаляції, динамічні параметри інгаляції (частота дихання, об'єм вдихуваного повітря) [3, 6]. Встановлено, що до легень здатні потрапити лише частинки розміром 1-7 мкм [7]. Частинки розміром 1-5 мкм осідають у бронхіолах малого діаметра, а розміром 1-2 мкм – потрапляють до найменших дихальних шляхів та альвеолярного епітелію [8]. Доставка частинок аерозолю до різних ділянок дихальної системи та розподіл у них є наслідком впливу чотирьох основних сил: інерції, сили тяжіння, дифузії та сили тяги повітря [9, 10]. Зіштовхування частинок препарату внаслідок значної інерції є основним механізмом їх відкладення у верхніх дихальних шляхах, де швидкість руху повітря висока, а потік повітря турбулентний. Частинки досить великої маси та, відповідно, значної інерції не здатні достатньо швидко слідувати за змінами напрямку руху повітря в ділянках біфуркації бронхів і тому зіштовхуються зі стінками бронхів. Імовірність зіштовхування зростає паралельно діаметру частинок, їхній щільності та швидкості руху. Ще один механізм відкладення частинок препарату – осідання – являє собою падіння частинок під дією сили тяжіння, котра зростає в міру збільшення маси частинок. Осідання є часозалежним процесом, тобто що довше частинка препарату перебуває в дихальних шляхах, то більша ймовірність осідання. Цей механізм відкладення переважає в умовах низької швидкості потоку повітря та тривалого перебування препарату в дихальних шляхах. Своєю чергою, дифузія (броунівський рух) являє собою рух частинок аерозолю випадковим чином унаслідок їх зіштовхування з молекулами газу. Дифузійний рух посилюється в міру зменшення діаметра частинок, тому лише найменші частинки

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-28-33

(<0,5 мкм) відкладаються на стінках дихальних шляхів унаслідок дифузії. Слід зауважити, що частинки такого розміру частіше виштовхуються з видихом, аніж відкладаються в респіраторному тракті [11].

Найдавнішою технологією введення ліків у формі аерозолю в дихальні шляхи є небулізація [12]. Небулайзери створені для доставки препаратів до бронхів і легень у вигляді дрібних крапель розміром близько 1-5 мкм [13]. Ідеальний небулайзер має доставляти точні та сталі дози препарату у визначені ділянки бронхолегеневої системи та підтримувати його стабільність в аерозолі [14-16]. Успішна небулізація є наслідком вдалого застосування двох технологій: пристрою (небулайзера) та препарату, котрі рівною мірою визначають доступність і розподіл діючої речовини [17-22]. Саме тому деякі препарати для небулізаційного лікування хронічних і рідкісних захворювань представлені на ринку зі спеціально пристосованим небулайзером [23-26].

Не викликає сумнівів, що вибір небулайзера може впливати на ефективність доставки препаратів до легень. Рекомендації Європейського респіраторного товариства вказують, що кількість аерозолю, доставленого різними небулайзерними системами, доступними в Європі, може різнитися в більш ніж 10 разів [27]. Проаналізувавши доставку сальбутамолу сульфату 19 різними небулайзерами, W. H. Finlay та співавтори (1998) показали, що розрахована доза доставки препарату до легень становить від 3,1 до 23,4 % від номінальної дози, внесеної до небулайзера. Тобто різні пристрої відрізняються між собою [28].

Отже, не слід початково припускати сумісність препарату та небулайзера [11]. Запропоновано навіть уживати термін «небулайзерна система», котрий підкреслює необхідність сумісності небулайзера та препарату для досягнення оптимальної доставки аерозолю до легень. При заміні будь-якого з компонентів небулайзерної системи (пристрою чи препарату) характеристики доставки аерозолю значно змінюються [29, 30], що може вплинути на біодоступність медикаменту.

Розмір частинки є одним з основних критеріїв, які визначають місце її осідання – носоглотка, верхні/нижні дихальні шляхи чи альвеоли легень [31]. Однак дрібні сферичні частинки з високою щільністю в аерозолі здатні демонструвати таку саму аеродинамічну поведінку, як більші сфери з нижчою щільністю. Тож геометричний діаметр не дає можливості передбачити поведінку частинок препарату після інгаляції. З метою такого передбачення було впроваджено концепцію аеродинамічного діаметра. Цей показник стандартизується за щільністю розташування частинок та їхньою формою [9]. Аеродинамічний діаметр частинки – це діаметр сфери в аерозолі певної щільності, що осідає в нерухомому повітрі (тобто під впливом сили тяжіння) з такою самою швидкістю, як і ця частинка. Частинки з аналогічним аеродинамічним діаметром демонструють однакову інерційну поведінку [11].

Крім аеродинамічного діаметра, для опису властивостей лікарського препарату та небулайзера користуються такими показниками: медіанний аеродинамічний діаметр за масою (МАДМ), стандартне геометричне відхилення (СГВ), фракція малих частинок (ФМЧ), доза малих частинок (ДМЧ). Знання цих характеристик дає змогу передбачити кількість активної речовини, що потрапить до респіраторного тракту [32].

СГВ характеризує гетеродисперсність системи, тобто варіабельність діаметра частинок аерозолю. Для ідеального монодисперсного аерозолю, що відповідає логнормальному розподілу, СГВ становить 1, проте на практиці його значення зазвичай дорівнює ≤1,22. Для фармацевтичних аерозолів СГВ переважно перебуває в межах 1,5-2,5, і що більше відхилення від логнормального розподілу, то вищий показник СГВ. При збільшенні СГВ зменшується значення МАДМ.

МАДМ – це діаметр частинок аерозолю, котрий не перевищує половину діючої речовини за масою. ФМЧ – відсоток маси аерозолю, що міститься в частинках з аеродинамічним діаметром <5 мкм, тобто в частинках, які здатні проникати в легені. ДМЧ – показник, що виражає відсоткову чи масову частку частинок з аеродинамічним діаметром менше визначеного розміру (зазвичай <5 мкм). Перелічені вище параметри небулізації є визначними в розподілі препарату in vivo та являють собою основи його біодоступності [33].

Методом вибору контролю якості в процесі виробництва препаратів для аерозольної доставки та порівняння пристроїв для інгаляції визнано випробування на каскадному імпакторі. Під час роботи каскадного імпактора частинки зі встановленою швидкістю проходять крізь серію отворів різного діаметра (в порядку зменшення) та, якщо не можуть рухатися з плином повітря, опадають на пластини [34]. Залежно від швидкості потоку аерозолю крізь імпактор кожна зі стадій має свій пороговий діаметр, тобто діаметр частинки, для котрого ймовірність осідання на цій стадії становить 50 %.

Мета дослідження – довести, що при використанні небулайзера Ulaizer home («Юрія-Фарм», Україна) та лікарських препаратів / виробів медичного призначення у формі небул того самого виробника досягаються заявлені характеристики розпилення.

Матеріали та методи. Було досліджено препарати виробництва «Юрія-Фарм» для інгаляційного використання. А саме: Декасан (форма випуску: небули чи контейнер полімерний), Лорде гіаль (форма випуску: небули чи контейнер полімерний), Небуфлюзон (форма випуску: небули чи контейнер полімерний), Небутамол (форма випуску: небули чи контейнер полімерний). Для небулізації використовувався компресорний небулайзер Ulaizer Home.

Для експерименту було використано імпактор нового покоління (Copley Scientific Limited, Велика Британія). Оскільки небулайзери застосовують при звичайному диханні, під час тестування використовувалась аналогічна швидкість потоку, а саме 15 л/хв. Пороговий діаметр для кожної стадії при цій швидкості наведено в табл. 1, а умови дослідження для різних продуктів – у табл. 2.

Результати та їх обговорення. При аналізі препарату Декасан було з'ясовано, що МАДМ його частинок становить 4,878 мкм, а СГВ – 1,72. Розподіл частинок препарату за різними стадіями роботи імпактора представ-

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-28-33

Таблиця 1. Пороговий діаметр і місце осідання частинок на різних стадіях роботи імпактора

Стадія імпактора	Пороговий діаметр, мкм	Місце осідання частинок
1	14,1	Ротова порожнина
2	8,61	Глотка
3	5,39	Трахея та головні бронхи
4	3,3	Часткові бронхи
5	2,08	Бронхіоли
6	1,36	Альвеоли
7	0,98	Альвеоли

лено на рис. 1. Із наведеної діаграми можна зробити висновок, що більша частина препарату доставляється до трахеї, головних і часткових бронхів.

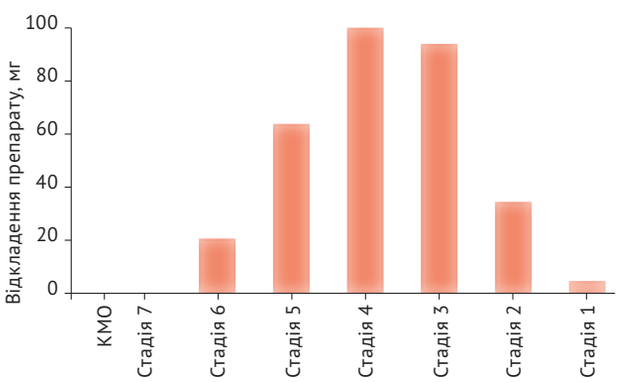


Рис. 1. Розподіл частинок препарату Декасан за стадіями роботи імпактора (кількість циклів імпактора – 2; представлено середній результат). Примітка: КМО – колектор з мікроотворами.

Аналіз продукту Лорде гіаль виявив, що МАДМ частинок дорівнює 3,194 мкм, СГВ – 1,556. Розподіл частинок продукт у за різними стадіями роботи імпактора представлено на рис. 2. Більшість частинок аерозолю Лорде гіаль потрапляє до часткових бронхів і бронхіол.

На основі аналізу продукту Лорде гіаль було зроблено висновок, що компресорний небулайзер (Ulaizer Home, «Юрія-Фарм», Україна) має характеристики,

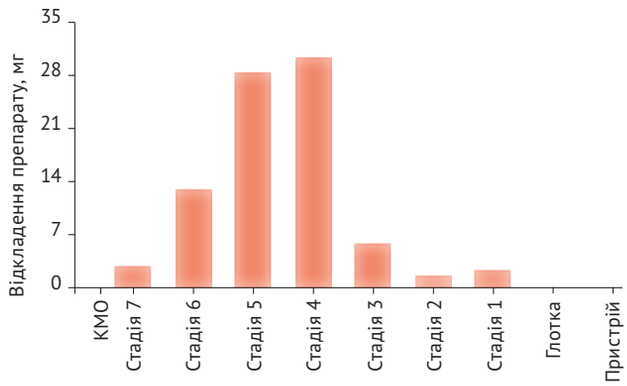


Рис. 2. Розподіл частинок продукту Лорде гіаль за стадіями роботи імпактора (кількість циклів імпактора – 3; представлено середній результат). Примітка: КМО – колектор з мікроотворами.

що дозволяють ефективно небулізувати в'язкі розчини, що містять гіалуронову кислоту.

Розподіл крапель аерозолю для препарату Небутамол виявився подібним до такого препаратів нев'язких водних розчинів: основна кількість препарату накопичувалася на ступенях імпактора, що відповідають головним і частковим бронхам. Тож препарат попадає саме туди, де необхідні його дія (рис. 3). МАДМ частинок Небутамолу становив 5,363 мкм, СГВ – 1,924.

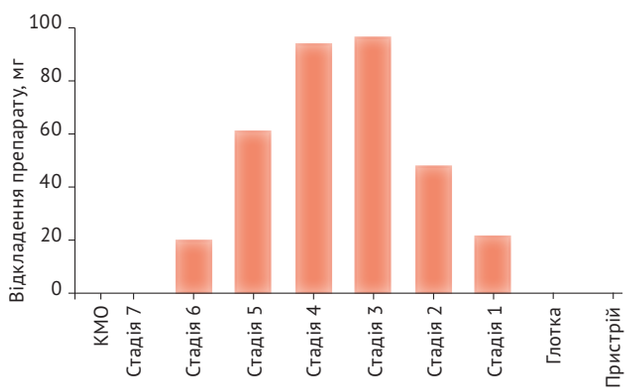


Рис. 3. Розподіл частинок препарату Небутамол за стадіями роботи імпактора (кількість циклів імпактора – 3; представлено середній результат). Примітка: КМО – колектор з мікроотворами.

Таблиця 2. Умови дослідження аеродинамічного розподілу частинок різних продуктів

Умова	Продукт			
	Декасан	Лорде гіаль	Небуфлюзон	Небутамол
Кількість препарату в камері небулайзера	2 мл	4 мл	2 мл	2 мл
Тривалість циклу інгаляції	7 хв	15 хв	5 хв	5 хв
Швидкість потоку в імпакторі	15 л/хв	15 л/хв	15 л/хв	15 л/хв
Температура імпактора	5 °C	5 °C	5 °C	5 °C

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-28-33

Для Небуфлюзону МАДМ дорівнював 5,491, СГВ – 1,724. Розподіл частинок препарату за різними стадіями роботи імпактора представлено на рис. 4. Відповідно до результатів випробування, основна маса частинок потрапляла до трахеї, головних і часткових бронхів.

Оскільки відомо, що до легень здатні потрапити лише частинки розміром 1-7 мкм [7], параметри аерозолізації проаналізованих продуктів, небулізованих за допомогою пристрою Ulaizer Home, дають змогу частинкам цих засобів потрапити до необхідних відділів дихальних шляхів.

Висновки

• Запорукою успішної небулізації є сумісність і відповідність пристрою (небулайзера) й інгаляційного препарату.

• Доставка інгаляційного препарату до необхідної ділянки дихальної системи залежить від параметрів аерозолю, що утворюється в ході небулізації (МАДМ, СГВ, ФМЧ, ДМЧ).

• Відповідно до результатів тестування на каскадному імпакторі нового покоління, розподіл частинок у препаратах виробництва «Юрія-Фарм» відповідає заявленим характеристикам розпилення.

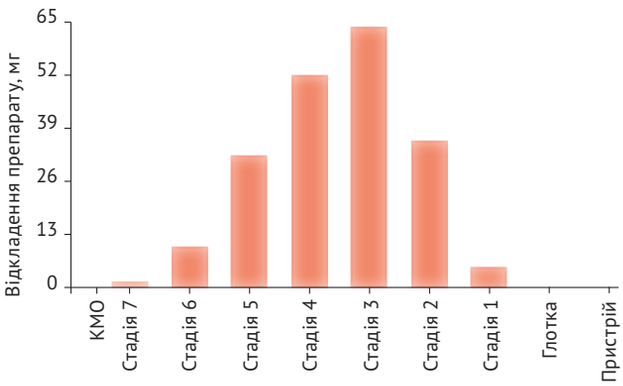


Рис. 4. Розподіл частинок препарату Небуфлюзон за стадіями роботи імпактора (кількість циклів імпактора – 3; представлено середній результат). Примітка: КМО – колектор з мікроотворами.

• Технічні характеристики компресорного небулайзера Ulaizer Home дозволяють рекомендувати його для небулізації як в'язких, так і нев'язких інгаляційних розчинів.

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-28-33

References

1. Price D., Chrystyn H., Kaplan A., Williams A.E. ABS34: could interchangeable use of dry powder inhaler compromise quality of care? An international study of physicians and pharmacists. *Prim. Care Respir. J.* 2006; 15: 194.
2. Gumeniuk M.I., Denysova O.V., Gumeniuk G.L. et al. Decamethoxin: nebulization therapy of infectious exacerbation of chronic bronchitis. *Asthma and allergy.* 2019; 3: 17-28.
3. Chew N.Y.K., Chan H.K. Pharmaceutical dry powder aerosols: emerging technologies. In: Swarbrick J., Boylan J.C. (Eds.). Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Marcel Dekker. New York, 2002.
4. Patel B., Gupta N., Ahsan F. Barriers that inhaled particles encounter. In: ISAM Textbook of Aerosol Medicine. Dhand R. (Ed.). International Society for Aerosols in Medicine, online publication, Werne, North Rhine-Westphalia, Germany. 2015: 707-727.
5. Newman S.P. Drug delivery to the lungs: challenges and opportunities. *Ther. Deliv.* 2017; 8 (8): 647-661.
6. McCallion O.N.M., Taylor K.M.G., Thomas M., Taylor A.J. Nebulization of fluids of different physicochemical properties with air-jet and ultrasonic nebulizers. *Pharm. Res.* 1995; 12 (11): 1682-1688.
7. Everard M.L. Role of inhaler competence and contrivance in "difficult asthma". *Paediatr. Respir. Rev.* 2003; 4: 135-142.
8. Chandel A., Goyal A.K., Ghosh G., Rath G. Recent advances in aerosolised drug delivery. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2019; 112: 108-601.
9. Hinds W. Aerosol technology: properties, behavior, and measurement of airborne particles. Wiley-Interscience, New York, 1982, 442 pp.
10. de Boer A.H., Hagedoorn P., Frijlink H.W. The choice of a compressor for the aerosolisation of tobramycin (TOBI®) with the PARI LC PLUS® reusable nebuliser. *Int. J. Pharm.* 2003; 268 (1-2): 59-69.
11. Lexmond A., Forbes B. Drug delivery devices for inhaled medicines. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2017; 237: 265-280.
12. Stein S.W., Thiel C.G. The history of therapeutic aerosols. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2017; 30: 20-41.
13. Dobryanskyi DV, Gymeniuk GL, Dudka PF at al. Nebulized therapy – practical aspects. *Asthma and allergy.* 2018; 3: 54-62.
14. Ibrahim M., Verma R., Garcia-Contreras L. Inhalation drug delivery devices: technology update. *Med. Devices.* 2015; 8: 131-139.
15. Mashat M., Clark B.J., Assi K.H., Chrystyn H. In vitro aerodynamic characterization of the dose emitted during nebulization of tobramycin high strength solution by novel and jet nebulizer delivery systems. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2016; 37: 37-42.
16. Lavorini F., Fontana G.A., Usmani O.S. New inhaler devices – the good, the bad and the ugly. *Respiration.* 2014; 88: 3-15.
17. Pitance L., Vecellio L., Leal T. et al. Delivery efficacy of a vibrating mesh nebulizer and a jet nebulizer under different configurations. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010; 23: 389-396.
18. Najlaha M., Parveenb I., Albed Alhnan M. et al. The effects of suspension particle size on the performance of air-jet, ultrasonic and vibrating-mesh nebulisers. *Int. J. Pharm.* 2014; 4: 234-241.
19. Hatley R.H.M., Byrne S.M. Variability in delivered dose and respirable delivered dose from nebulizers: are current regulatory testing guidelines sufficient to produce meaningful information? *Med. Devices*. 2017; 10: 17-28.
20. Kesten S., Israel E., Li G. et al. Development of a novel digital breath-activated inhaler: initial particle size characterization and clinical testing. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2018; 53: 27-32.
21. Hua J., Zhanga R., Bengb H. et al. Effects of flow pattern, device and formulation on particle size distribution of nebulized aerosol. *Int. J. Pharm.* 2019; 560: 35-46.
22. Buttini F., Rossi I., Di Cuia M. et al. Combinations of colistin solutions and nebulizers from lung infection management in cystic fibrosis patients. *Int. J. Pharm.* 2016; 502: 242-248.
23. Dhand R., Dolovich M., Chipps B. et al. The role of nebulized therapy in the management of COPD: evidence and recommendations. *COPD.* 2012; 9: 58-72.
24. Olveira C., Mûnoz A., Domen A. Nebulized therapy. S*EPAR Year. Arch. Bronconeumol.* 2014; 50: 535-545.
25. Ari A. Jet, ultrasonic, and mesh nebulizers: an evaluation of nebulizers for better clinical outcomes. *Eurasian J. Pulmonol.* 2014; 16: 1-7.
26. Ari A. Drug delivery interfaces: a way to optimize inhalation therapy in spontaneously breathing children. *World J. Clin. Pediatr.* 2016; 5: 281-287.
27. Boe J., Dennis J.H., O'Driscoll B.R. European respiratory society guidelines on the use of nebulisers. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 228-242.
28. Finlay W.H., Stapleton K.W., Zuberbuhler P. Variations in predicted regional lung deposition of salbutamol sulphate between 19 nebulizer types. *J. Aerosol Med.* 1998; 11: 65-80.
29. Dolovich M.B. Assessing nebulizer performance. *Respir. Care*. 2002; 47: 1290-1301.
30. Buttini F., Rozou S., Rossi A. et al. The application of quality by design framework in the pharmaceutical development of dry powder inhalers. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2018; 113: 64-76.
31. Ziegler J., Wacthel H. Comparison of cascade impactor and laser diffraction for particle size. *J. Aerosol. Med.* 2005; 18: 311-324.
32. Fink J.B. Aerosol drug therapy. In: Kacmarek R.M., Stoller J.K., Heuer A.J. (Eds.). Egan's fundamentals of respiratory care. 10th ed. Elsevier; Mosby, St., Louis, MI, USA: 2012. pp. 844-886.
33. Adorni G., Seifert G., Buttini F. et al. Aerosolization performance of jet nebulizers and biopharmaceutical aspects. *Pharmaceutics.* 2019; 11 (8): 406.
34. Lavorini F., Buttini F., Usmani O.S. 100 years of drug delivery to the lungs. *Respiratory care.* 2018; 63 (3).

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Добрянський Дмитро Вікторович
Доцент кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.
Канд. мед. наук.
13, бульв. Т. Шевченка, м. Київ, 01601, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9513-9966

Голишкін Дмитро Віталійович
Головний фахівець із доклінічних досліджень ТОВ «Юрія-Фарм».
Канд. мед. наук.

Лось Олексій Володимирович
Керівник відділу розробки низькомолекулярних сполук ТОВ «Юрія-Фарм».

Балацький Андрій
Старший інженер-технолог, ТОВ «Юрія-Фарм».

Трошина Олександра.
Хімік, ТОВ «Юрія-Фарм».

Dobrianskyi Dmytro Viktorovych
Associate Professor, Department of Internal Medicine № 3, National Medical University named after O.O. Bohomolets.
PhD.
13, T. Shevchenko blvd., Kyiv, 01601, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9513-9966

Holyshkin Dmytro Vitaliiovych
Chief Specialist in Preclinical Research, Yuria-Pharm LLC.
PhD.

Los Oleksii Volodymyrovych
Head of Department for Development of Low Molecular Weight Compounds, Yuria-Pharm LLC.

Balatskyi Andrii
Senior Engineer-Technologist, Yuria-Pharm LLC.

Troshyna Oleksandra.
Chemist, Yuria-Pharm LLC.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO
Добрянський Дмитро Вікторович
13, бульв. Т. Шевченка, м. Київ, 01601, Україна.
Тел.: +38 (093) 630 66 46.
E-mail: ddobr@meta.ua

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-28-33

УДК : 616.24-007.272-036-085.23:615.835.5

Оцінка впливу та переносимості інгаляційного введення гіпертонічного 7 % натрію хлориду з гіалуроновою кислотою при хронічному обструктивному захворюванні легень

Л.Д. Тодоріко
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці
Конфлікт інтересів: відсутній

ОБҐРУНТУВАННЯ. Одним із наслідків хронічної запальної реакції при хронічних неспецифічних захворюваннях легень у бронхолегеневій системі є накопичення мокротиння в дихальних шляхах, яке вважається причиною частих загострень і прогресування захворювання. Ефективним методом видалення мокротиння є інгаляційне введення 7 % гіпертонічного сольового розчину (ГСР), однак більшість пацієнтів, маючи детерміновану гіперреактивність бронхів, не переносить такого лікування. Додавання гіалуронової кислоти (ГК) 0,1 % підвищує переносимість ГСР.

МЕТА. Оцінити вплив і переносимість у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) інгаляційного введення препарату OKISTAR hyal 7 %, який містить ГСР (7 % натрію хлорид) і 0,1 % гіалуронат натрію (ГН).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Обстежено 62 пацієнти з ХОЗЛ, які виділяли понад 10 мл мокротиння на добу та/або мали більш як 2 загострення на рік на тлі дотримання вимог стандартної фонової терапії. Усі пацієнти були розподілені на 3 клініко-патогенетичні групи. Дизайн дослідження відповідав відкритому порівняльному рандомізованому спостереженню.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Доказами антиоксидантного, мембраностабілізувального впливу небулайзерних інгаляцій ГСР і ГСР + ГН були вірогідне зниження в крові проміжних і кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів: ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ), дієнових кон'югатів (ДК), кетодієнів і спряжених трієнів (КСТ), малонового альдегіду плазми крові (МАпл), окиснювальної модифікації білків нейтрального й основного характеру (альдегід- і кетондинітрофенілгідразонів), пероксидної резистентності еритроцитів (ПРЕ) й усунення факторів дисбалансу антиоксидантного захисту (підвищення вмісту глутатіону відновленого, церулоплазміну, зниження активності каталази, глутатіонтрансферази, глутатіонпероксидази) в динаміці запропонованого диференційованого лікування. Аналіз результатів дослідження показав, що рівні МАпл, ІПЗ, ДК, КСТ, ПРЕ знижувалися відносно таких до лікування в групі 2В на 39,3; 17,3; 16,02; 16,5 та 72,9 % відповідно ($p<0,05$ у всіх випадках). Отже, запропоноване доповнення до базисної терапії сприяє вирівнюванню балансу активності в системі протирадикального захисту. Такі ефекти чітко простежуються в разі застосування комбінованої терапії (ГСР + ГН), що свідчить про синергічну дію запропонованих лікарських засобів.

ВИСНОВКИ. Препарат OKISTAR hyal 7 %, який містить 7 % натрію хлорид і 0,1 % ГН, у разі загострення ХОЗЛ чинить додатковий ефект завдяки покращанню функціональних показників, зниженню використання системних глюкокортикоїдів і «ризику невдач» базисної терапії, скороченню тривалості загострення, термінів перебування хворого в стаціонарі, зменшенню потреби в інгаляціях сальбутамолу, ступеня задишки, що сприяє позитивній динаміці клінічних симптомів і підвищенню якості життя пацієнтів. Комбінація для небулайзерного введення двох препаратів (ГСР + ГК), які характеризуються взаємопотенційною дією, може призначатися пацієнтам із ХОЗЛ, починаючи з II стадії, як базисна терапія.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічні неспецифічні захворювання легень, інгаляційні гіпертонічні розчини, гіалуронова кислота, натрію хлорид 7 %, гіалуронат натрію 0,1 %, OKISTAR hyal 7 %.

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-34-43

Estimation of influence and tolerance of inhalations of hypertonic 7 % saline together with hyaluronic acid in chronic nonspecific pulmonary diseases

L.D. Todoriko
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi
Conflict of interest: none

BACKGROUND. Chronic inflammatory reaction in chronic nonspecific pulmonary diseases leads to the accumulation of sputum in airways, which causes frequent exacerbations and disease progression. Inhalations of 7 % hypertonic saline (HS) is an effective method of sputum removal, however, the majority of patients, which have the determined bronchial hyperreactivity, can't tolerate such treatment. Addition of 0.1 % hyaluronic acid (HA) increases their tolerance of HS.
OBJECTIVE. The aim of the study was to estimate the influence and tolerance of inhalations of OKISTAR hyal 7 %, containing 7 % HS and sodium hyaluronate (SH) in patients with chronic obstructive pulmonary diseases (COPD).
MATERIALS AND METHODS. We investigated 62 patients with COPD, which produced more than 10 ml of sputum daily and had more than 2 exacerbations annually on the background of adherence to standard therapy. All patients were divided into 3 clinical and pathogenetic groups. Study design was similar to open comparative randomized study.
RESULTS AND DISCUSSION. Antioxidant and membrane-stabilizing action of nebulization of HS and HS + SH was proved by the significant decrease of byproducts and end products of lipid peroxidation in blood, namely, isolated double bonds (IDB), diene conjugates (DC), ketodienes and conjugated trienes (KCT), malone dialdehyde in plasma (MDpl), oxidative modification of neutral and base proteins aldehyde- and ketone-dinitrohydrazones, peroxide resistance of red blood cells (PRRBC) and elimination of factors of misbalance of antioxidant protection, increase of the content of reduced glutathione and ceruloplasmine; decrease of catalase, glutathione transferase, glutathione peroxidase in the dynamics of proposed treatment. Analysis of the research data showed that the level of MApl, IDB, DC, KCT, PRRBC lowered from the baseline values in group 2B by 39.3; 17.3; 16.02; 16.5 and 72.9 % respectively ($p<0.05$ in all cases). The received data suggest that the proposed addition to basic therapy leads to the normalization of activity balance in the system of antiradical protection. Such effects are clearly seen in case of combined therapy (HS + HA) usage, which certifies the synergic action of proposed medications.
CONCLUSIONS. Usage of OKISTAR hyal 7 %, which contains HS7 % and SH 0.1 %, in patients with COPD exacerbations provides the additional effect due to improvement of functional parameters, decreases the systemic steroids usage and the risk of basic therapy failures, diminishes exacerbation length and duration of inpatient treatment, decreases the need in salbutamol inhalations and dyspnea grade, provides the positive dynamics of clinical symptoms and increases the quality of life. Combination of HS and HA for nebulization is characterized by the synergetic action of both medications and can be administered to patients with COPD, beginning from stage II, as a basic therapy.

KEY WORDS: chronic nonspecific pulmonary diseases, inhalational hypertonic solutions, hyaluronic acid, hypertonic saline 7 %, sodium hyaluronate 0.1 %, OKISTAR hyal 7 %.

Оценка влияния и переносимости ингаляционного введения гипертонического 7 % натрия хлорида с гиалуроновой кислотой при хроническом обструктивном заболевании легких

Л.Д. Тодорико
Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы
Конфликт интересов: отсутствует

ОБОСНОВАНИЕ. Одним из последствий хронической воспалительной реакции при хронических неспецифических болезнях легких в бронхолегочной системе является накопление мокроты в дыхательных путях, которое считается причиной частых обострений и прогрессирования заболевания. Эффективным методом удаления мокроты является ингаляционное введение 7 % гипертонического солевого раствора (ГСР), однако большинство пациентов, имея детерминированную гиперреактивность бронхов, не переносит такое лечение. Добавление гиалуроновой кислоты (ГК) 0,1 % повышает переносимость ГСР.
ЦЕЛЬ. Оценить влияние и переносимость у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) ингаляционного введения препарата OKISTAR hyal 7 %, содержащего ГСР (7 % натрия хлорид) и 0,1 % гиалуронат натрия (ГН).
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследовано 62 пациента с ХОЗЛ, которые выделяли более 10 мл мокроты в сутки и/или имели более 2 обострений в год на фоне соблюдения требований стандартной фоновой терапии. Все пациенты были распределены в 3 клинико-патогенетические группы. Дизайн исследования отвечал открытому сравнительному рандомизированному наблюдению.

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-34-43

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Доказательствами антиоксидантного, мембраностабилизирующего влияния небулайзерных ингаляций ГСР и ГСР + ГН были достоверное снижение в крови промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов: изолированных двойных связей (ИДС), диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов и сопряженных триенов (КСТ), малонового альдегида плазмы крови (МАпл), окислительной модификации белков нейтрального и основного характера (альдегид- и кетондинитрофенилгидразонов), пероксидной резистентности эритроцитов (ПРЭ) и устранение факторов дисбаланса антиоксидантной защиты (повышение содержания глутатиона восстановленного, церулоплазмина, снижение активности каталазы, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы) в динамике предложенного дифференцированного лечения. Анализ полученных результатов исследования показал, что уровни МАпл, ИДС, ДК, КСТ, ПРЭ снижались относительно таких до лечения в группе 2В на 39,3; 17,3; 16,02; 16,5 и 72,9 % соответственно ($p<0,05$ во всех случаях). Из полученных результатов следует, что предложенное дополнение к базисной терапии приводит к выравниванию баланса активности в системе противорадикальной защиты. Такие эффекты четко прослеживаются в случае применения комбинированной терапии (ГСР + ГК), что свидетельствует о синергическом действии предложенных лекарственных средств.

ВЫВОДЫ. Препарат OKISTAR hyal 7 %, содержащий 7 % натрия хлорид и 0,1 % ГН, при обострении ХОЗЛ приносит дополнительный эффект благодаря улучшению функциональных показателей, снижению использования системных глюкокортикоидов и «риска неудач» базисной терапии, сокращению длительности обострения, сроков пребывания больного в стационаре, уменьшению потребности в ингаляциях сальбутамола, степени одышки, что способствует положительной динамике клинических симптомов и повышению качества жизни пациентов. Комбинация для небулайзерного введения двух препаратов (ГСР + ГН), обладающих взаимопотенциирующим действием, может назначаться пациентам с ХОЗЛ, начиная со II стадии, в качестве базисной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронические неспецифические болезни легких, ингаляционные гипертонические растворы, гиалуроновая кислота, натрия хлорид 7 %, гиалуронат натрия 0,1 %, OKISTAR hyal 7 %.

Вступ. Хронічні неспецифічні захворювання легень є серйозним викликом для суспільного здоров'я та значущою проблемою респіраторної медицини, що мають тенденцію до прогресування, проте їх можна як попередити, так і лікувати [1, 2]. Найближчим часом, за результатами прогностичного лінійного аналізу, у світі очікується зростання рівня захворюваності на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) через постійну наявність факторів ризику, що провокують розвиток хвороби, а також через швидке постаріння населення [3, 4].

Згідно із сучасною концепцією, патофізіологічною основою розвитку незворотної обструкції дихальних шляхів у разі ХОЗЛ є хронічний запальний процес, який запускає «причинні» кола прогресування захворювання [5, 6]. При ХОЗЛ фактор гіпоксії є найважливішим у процесах переходу оксидазного шляху використання кисню до оксигеназного [7-9].

Одним із наслідків хронічної запальної реакції при ХОЗЛ є накопичення мокротиння в дихальних шляхах, яке є причиною частих загострень і прогресування захворювання. Ефективним методом видалення мокротиння є інгаляційне введення 7 % гіпертонічного сольового розчину (ГСР), однак у більшості пацієнтів формується неприхильність до такого лікування. Додавання гіалуронової кислоти (ГК) 0,1 % підвищує переносимість ГСР у таких пацієнтів [10-13].

Мета дослідження полягала в оцінці впливу та переносимості в пацієнтів із ХОЗЛ інгаляційного введення препарату OKISTAR hyal 7 %, який містить ГСР (7 % натрію хлорид) і 0,1 % гіалуронат натрію (ГН).

Матеріали та методи

Обстежено 62 пацієнти з ХОЗЛ, які виділяли понад 10 мл мокротиння на добу та/або мали більш як 2 загострення на рік на тлі дотримання вимог стандартної фонової терапії. Усі пацієнти були розподілені на 3 клініко-патогенетичні групи. Базова медикаментозна терапія всім хворим проведена згідно з адаптованою національною клінічною настановою 2019 р.

До групи 1 (контроль) увійшли 28 пацієнтів із ХОЗЛ, які лікувалися за стандартом базисної терапії із застосуванням бронхолітичної та протизапальної терапії; 4 пацієнти через недотримання вимог протоколу дослідження вибули, проміжна оцінка результатів була проведена через 1 місяць. У вибірці переважали чоловіки старшого віку (61,3±2,9 року), переважна більшість з яких курять або курили в минулому. Показники функції зовнішнього дихання (ФЗД) були зіставними в усіх групах.

До групи 2 увійшли 12 пацієнтів, які використовували небулайзерні інгаляції 7 % ГСР без ГК вранці на піці кашлю з оцінкою динаміки лікування через 1 місяць. Серед них було 9 чоловіків і 3 жінки, середній вік становив 64,3±2,9 року, тривалість ХОЗЛ – 21,4±3,2 року. Усі пацієнти курили, стаж куріння – 32,3±1,1 року, індекс пачка/рік становив 24,3±4,2 року. Усереднені показники вентиляційної функції: об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду ($ОФВ_1$) – 68,7±2,6 %; $ОФВ_1$/ФЖЄЛ (форсована життєва ємність легень) – 58,9±4,1 % до належної величини. У ході дослідження 2 пацієнти вибули через відчуття суб'єктивної непереносимості призначених інгаляційно ГСР упродовж перших 2 днів, іще через тиждень вибули 3 пацієнти. Наприкінці місяця в групі 2 залишилося 7 пацієнтів.

До групи 3 увійшли 22 пацієнти з ХОЗЛ, які лікувалися за стандартом базисної терапії зі включенням у період загострення небулайзерного введення ГСР і ГН. Препарат OKISTAR hyal 7 % призначався пацієнтам групи 3 впродовж 1 місяця 1 раз на добу через небулайзер уранці на піці кашлю з відхаркуванням (уранішня санація бронхів). Середній вік хворих становив 60,4±3,2 року. Чоловіків було 17, жінок – 5; середня тривалість захворювання – 27,4±1,5 роки.

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-34-43

Активними курцями в минулому були 10 пацієнтів, 7 залишилися й дотепер (усі чоловіки), стаж куріння – 41,2±5,1 року, індекс пачка/рік – 29,5±2,4 року. Середній показник $ОФВ_1$ у групі 3 дорівнював 58,9±4,3 % до належної величини, $ОФВ_1$/ФЖЄЛ – 56,4±2,8 %. Наприкінці дослідження вибув 1 пацієнт через утрачений зв'язок.

Перед призначенням ГСР проводився скринінговий тест на толерантність до сумісності з призначеними препаратами за оцінкою показників ФЗД шляхом спірометрії до та після небулайзерної інгаляції. У разі зниження $ОФВ_1$ понад 15 % пацієнти виключалися з дослідження.

Дизайн дослідження відповідав відкритому порівняльному рандомізованому спостереженню. Об'єктом стали 62 пацієнти з ХОЗЛ переважно II-III стадії. У програму модифікованої терапії увійшли 58 пацієнтів із контрольованими бронхолегеневими симптомами. Активність запального процесу неінфекційного характеру відповідала середній тяжкості захворювання, розподіл груп дослідження наведений на рис.

Ефективність запропонованої моделі лікування із застосуванням в основних групах (2 та 3) небулайзерної терапії з ГСР і ГСР + ГН оцінювали в динаміці за клінічною симптоматикою, ступенем вираженості задишки (шкала Борга, тест із 6-хвилинною ходьбою, тест MRC), показниками ФЗД ($ОФВ_1$, ФЖЄЛ, $ОФВ_1$/ФЖЄЛ), динамікою показників оксидантно-протеолітичної й антиоксидантної активності плазми крові.

Ступінь окиснювальної модифікації білків (ОМБ) оцінювали за вмістом альдегід- і кетондинітрофенілгідразонів (АКДНФГ) нейтрального (НХ) й основного характеру (ОХ) у плазмі крові за методом О.Є. Дубініної та співавторів у модифікації І.Ф. Мещишина. Уміст у сироватці крові АКДНФГ НХ реєстрували на фотоколориметрі КФК-3 при довжині хвилі 370 нм (ОМБ370); АКДНФГ ОХ – 430 нм (ОМБ430). Уміст молекулярних продуктів вільнорадикального окислення ліпідів: малонового альдегіду в плазмі крові (МАпл) та еритроцитах, ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ), дієнових кон'югатів (ДК), кетодієнів і спряжених трієнів (КСТ) – за І.А. Волчегорським і співавторами. Стан протирадикального захисту оцінювали за рівнем вільного глутатіону, котрий визначали титраційним методом за О.В. Травіною в модифікації І.Ф. Мещишена. З'ясовували активність ферментів: церулоплазміну (ЦП), каталази (КТ) за М.А. Королюк і співавторами; глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР), глутатіонтрансферази (ГТ) за І.Ф. Мещишеним. Активність ферментів розраховували на 1 г гемоглобіну (Hb), який визначався ціанідним методом. Наявність і вираженість ендотоксикозу встановлювали за рівнем у сироватці крові середньомолекулярних пептидів за М.І. Габріелян. Кров для дослідження брали з ліктьової вени вранці, натще в об'ємі 8-10 мл. Як стабілізатори використовували 3,8 % розчин цитрату натрію.

Клінічна оцінка стану хворих проводилася за спеціально розробленою анкетою, котра враховувала динаміку симптомів захворювання, виражену в балах: 0 – відсутність; 1 – покращання; 2 – погіршення; 3 – без змін. Проміжними точками аналізу служила динаміка показників оксидантно-антиоксидантного балансу та ступеня активності протеолізу. Кінцевими точками оцінки ефективності препаратів стали клінічна оцінка, тривалість і частота загострення ХОЗЛ, динаміка ФЗД за показниками ОФВ1, ФЖЄЛ, $ОФВ_1$/ФЖЄЛ, комплаєнтність за спеціально розробленою анкетою. Параметри оцінювали через 1 місяць модифікованого лікування. Оцінку переносимості ГСР + ГН у пацієнтів із непереносимістю ГСР проводили приблизно на 6-7 днів пізніше. Оцінка ефективності модифікованого лікування в усіх пацієнтів проводилася через 4 тижні після початку комплексного лікування. Була проведена реєстрація всіх небажаних явищ.

Результати та їх обговорення

Доказом антиоксидантного, мембраностабілізувального впливу небулайзерних інгаляцій ГСР і ГСР + ГН було вірогідне зниження в крові проміжних і кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів – ПОЛ (ІПЗ, ДК, КСТ, МАпл), ОМБ (АКДНФГ НХ/ОХ), пероксидної резистентності еритроцитів (ПРЕ) й усунення факторів дисбалансу антиоксидантного захисту – АОЗ (підвищується вміст глутатіону відновленого

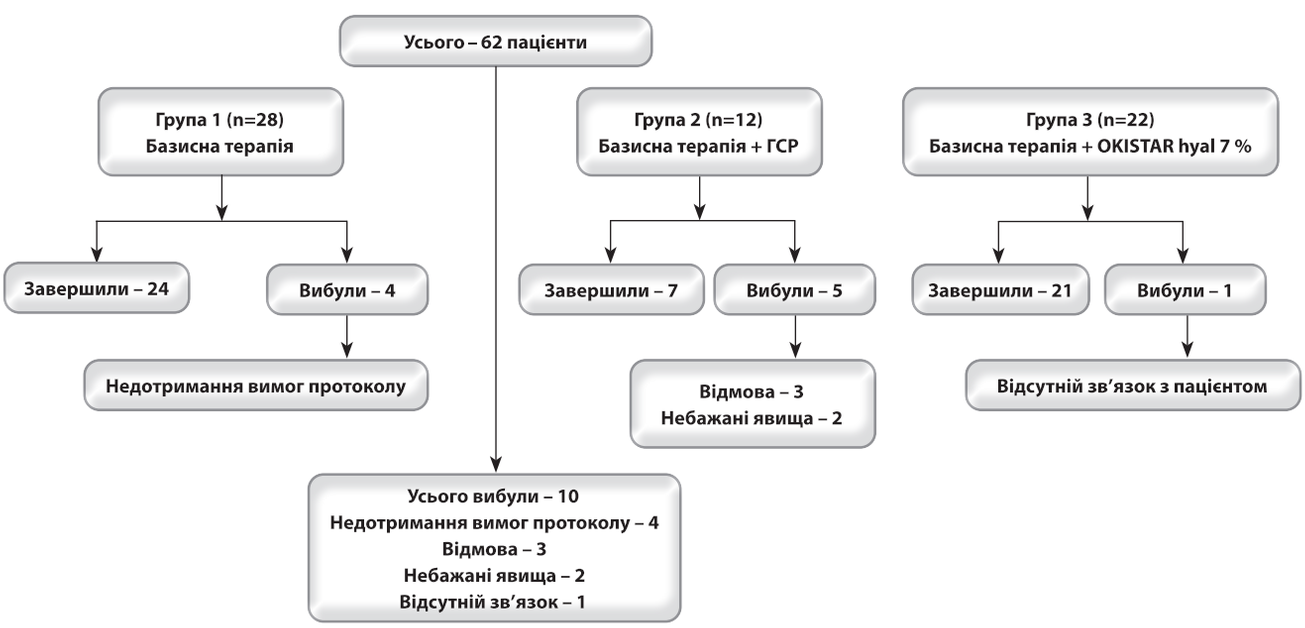


Рис. Розподіл пацієнтів із ХОЗЛ у динаміці модифікованого лікування

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-34-43

(ГВ), церулоплазміну, знижується активність каталази, ГТ, ГП) у динаміці диференційованого лікування (табл. 1).

Аналіз отриманих результатів показав, що рівні МАпл, ІПЗ, ДК, КСТ, ПРЕ знижувалися відносно таких до лікування в групі 2В на 39,3; 17,3; 16,02; 16,5 та 72,9 % відповідно ($p<0,05$ у всіх випадках). Статистично значущою була різниця за цими показниками в динаміці лікування та в групі 3В. Так, різниця за МАпл становила 46,9 % ($p<0,01$), ІПЗ – 17,1 % ($p<0,05$), ДК – 13,3 % ($p<0,05$), КСТ – 9,9 % ($p=0,01$), ПРЕ – 63,03 % ($p<0,01$). Статистично значущою була різниця між групою 1В та групами 2В та 3В, що становила: за МАпл – 23,7 % ($p<0,05$), 28,5 % ($p<0,05$), 29,6 % ($p<0,05$); за ІПЗ – 4,5 % ($p>0,05$), 3,3 % ($p>0,05$), 19,9 % ($p<0,05$); за ДК – 2,6 % ($p>0,05$), 1,3 % ($p>0,05$), 12,7 % ($p<0,05$); за КСТ – 6,3 % ($p>0,05$), 3,7 % ($p>0,05$), 9,5 % ($p>0,05$); за ПРЕ – 20,4 % ($p<0,05$), 23,3 % ($p<0,05$), 41,8 % ($p<0,05$). Різниця за МАпл між групами 2В та 3В була невірогідною. Вірогідною була різниця між показниками активності груп 2В та 3В (14,7 %; $p<0,05$) тільки за рівнем ІПЗ. Максимально значущою була різниця за показниками оксидативного стресу (ОС) до лікування в групі 3: за МАпл – 47,5 % ($p<0,05$), ІПЗ – 34,9 % ($p<0,05$), ДК – 23,9 % ($p<0,05$), КСТ – 29,7 % ($p<0,05$), ПРЕ – у 2,03 раза ($p<0,01$). Статистично значущою була різниця між групою 1 та групами 2 та 3: за МАпл – 23,7 % ($p<0,05$), 28,5 % ($p<0,05$), 29,6 % ($p<0,05$); за ІПЗ – 4,5 % ($p>0,05$), 3,3 % ($p>0,05$), 19,9 % ($p<0,05$); за ДК – 2,6 % ($p>0,05$), 1,3 % ($p>0,05$), 12,7 % ($p<0,05$); за КСТ – 6,3 % ($p>0,05$), 3,7 % ($p>0,05$), 9,5 % ($p>0,05$); за ПРЕ – 20,4 % ($p<0,05$), 23,3 % ($p<0,05$), 41,8 % ($p<0,05$).

Отже, найбільший вплив на динаміку формування проміжних продуктів ПОЛ і ПРЕ мала комбінована інгаляційна небулайзерна терапія. На нашу думку, зазначені зміни зумовлені тим, що протизапальна активність ГСР + ГК спрямована на всі фази запального процесу й ефективна, головним чином, стосовно слизової оболонки дихальних шляхів. Окрім цього, ГК знижує утворення пероксиду водню та пригнічує продукцію МА, ймовірно, шляхом дії на ранню стадію клітинної продукції вільних радикалів.

Завдяки застосуванню комбінованих препаратів були досягнуті деякі позитивні зсуви показників ОМБ за вмістом АКДНФГ НХ та ОХ. Щоправда, ці зміни були статистично малозначущі при міжгруповому порівнянні. Так, різниця за вмістом АКДНФГ НХ та ОХ між групою 1В та групами 2В та 3В становила відповідно: 4,2 % та 10,7 % ($p_2>0,05$); 9,7 % та 12,7 % ($p_2<0,05$). При порівнянні аналогічних значень між групами 2В та 3В вірогідною була різниця за АКДНФГ НХ тільки між групами 3В й 1В (12,8 %; $p<0,05$), а за АКДНФГ ОХ отриманні значення були невірогідні в усіх випадках. З іншого боку, досягнутими результатами небулайзерної терапії з додаванням ГСР є статистично значуще зниження показників ОМБ за АКДНФГ НХ та ОХ відносно таких до лікування, що становили в групі 2 – 16,4 % та 25,6 %, у групі 32 – 20,98 % та 32,5 % відповідно (в усіх випадках $p_1<0,05$).

Про ефективність запропонованих схем лікування, котрі впливають на головний ланцюг патогенезу ХОЗЛ – запалення, свідчить позитивна динаміка зниження показників ПАК в експериментальних групах, що, ймовірно, разом зі зменшенням агресивності ОС має вплив на стримування прогресування захворювання. Так, ПАК за альбуміном, азоказеїном й азоколом в основних групах статистично вірогідно знижувалася відносно такої до лікування в групі 2В на 25,4; 22,96; 16,2 %, а в групі 3В – на 23,3; 27,9; 37,3 % ($p_1<0,05$ у всіх випадках). Аналогічною та статистично значущою була ПАК усіх видів при порівнянні означених показників із контрольною групою. При міжгруповому порівнянні в основних групах ПАК за азоколом вірогідно знижувалася в групі 3В відносно аналогічного показника в групі 2В (на 25,9 %; $p<0,05$). Вірогідної різниці між групами 2 та 3 не встановлено. Що стосується ПАК за азоальбуміном й азоказеїном, то при окремому застосуванні схем інгаляційної небулайзерної терапії (ГСР; ГСР + ГН) спостерігалися малозначущі тенденції у зсувах цих показників, а при комбінованому лікуванні ці зсуви були статистично значущі.

Із табл. 1 випливає, що запропоноване доповнення до базисної терапії сприяє вирівнюванню балансу активності в системі ПОЗ. Такі ефекти чітко простежуються в разі застосування комбінованої терапії (ГСР + ГК), що свідчить про синергічну дію запропонованих лікарських засобів.

Рівень ГВ у динаміці лікування зростав у всіх основних групах (у групі 2В – на 15,3 %, у групі 3В – на 27,6 %; $p<0,05$ у всіх випадках) і вірогідно відрізнявся від зсувів у контрольній групі (в групі 2В – на 21,05 %, у групі 3В – на 19,3 %; $p<0,05$ в обох випадках). Максимального зростання рівень ГВ відносно значень контрольної групи сягав у групі 3В (на 29,8 %; $p<0,05$). Статистично малозначущою була міжгрупова різниця за рівнем ГВ в основних групах. У динаміці протизапального лікування знижується активність глутатіонозалежних ферментів ГТ і ГП: відповідно, в групі 2В – на 14,4 та 23,4 %, у групі 3В – на 22,2 та на 34,7 % (в усіх випадках $p<0,05$). Аналогічними є зміни активності ГТ і ГП відносно показників контрольної групи: зниження в групі 2В – на 11,3 та 7,6 % ($p_2>0,05$), у групі 3В – на 16,6 та 18,8 % ($p_2<0,05$). Вірогідною є міжгрупова різниця за активністю ГП.

Застосування комбінованої небулайзерної терапії супроводжується істотнішими змінами вмісту ЦП й активності каталази. Вміст ЦП зростає відносно такого до лікування в групі 2В на 17,8 %, у групі 3В – на 49,2 % ($p_1<0,05$ у всіх випадках). Статистично значущою є різниця за цим показником між контрольною й основними групами, що становить у групі 2В 21,2 %, у групі 3В – 45,04 % ($p_2<0,05$ у всіх випадках). Вірогідною є різниця між групами 2В та 3В (20,5 % та 19,7 %; $p_4<0,05$, $p_5<0,05$). Своєю чергою, активність каталази вірогідно знижується відносно такої до лікування в групі 2В на 38,98 %, у групі 3В – на 46,6 % ($p_1<0,05$ у всіх випадках). Вірогідною є різниця за цим показником і між контрольною й основними групами, що становить у групі 2В 13,6 %, у групі 3В – 20,01 % ($p_2<0,05$ у всіх випадках).

Отже, відновлення фонду ГВ знижує рівень системного ендотоксикозу та підсилює потужність ПОЗ із компенсацією виявленого до лікування дисбалансу, завдяки чому істотно знижується інтенсивність ОС і вільнорадикального ушкодження структурних і транспортних біополімерів, про що свідчить зниження інтенсивності ОМБ та ПАК. Така тенденція в динаміці комплексного лікування сприяє зниженню чутливості мембран еритроцитів до пероксидних впливів, про що свідчить позитивна динаміка ПРЕ, котра зумовлює підвищення здатності еритроцитів до деформації під час проходження через капіляр. Ці два ефекти чітко простежуються в разі застосування небулайзерної комбінації ГСР + ГН на тлі базисної терапії.

Установлено, що вдихання комбінації ГСР + ГН сприяє покращанню бронхіального дренажу, зниженню в'язкості мокротиння, позитивній динаміці ключових показників ФЗД,

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-34-43

Таблиця 1. Значення окремих показників функціональної активності оксидантно-протеолітично-антиоксидантної системи при ХОЗЛ у динаміці комплексного лікування (M±m)

Показники, що вивчалися	ПЗО (n=24)	Хворі на ХОЗЛ (n=62)					
		Група 1 (n=28) Базисна терапія		Група 2 (n=12) ГСР		Група 3 (n=22) ГСР + ГК	
		A	B	A	B	A	B
МАпл (ммоль)	3,21±0,13	5,67±1,02 (p<0,05)	4,91±0,28 (p<0,05; p_1<0,05)	5,61±0,2 (p<0,05)	3,82±0,14 (p<0,05; p_1<0,05; p_2<0,05)	5,59±0,42 (p<0,05)	3,79±1,04 (p<0,05; p_1<0,05; p_2<0,05; p_3>0,05)
ПРЕ (%)	5,18±0,23	12,61±1,32 (p<0,05)	9,84±0,12 (p<0,05; p^1<0,05)	13,01±0,51 (p<0,05)	7,98±0,24 (p<0,05; p_1<0,05; p_2<0,05)	14,09±1,22 (p<0,05)	6,94±0,13 (p<0,05; p_1<0,01; p_2<0,05; p_3<0,05)
ІПЗ (Е232/мл крові)	2,61±0,14	4,17±0,18 (p<0,05)	3,74±0,12 (p<0,05; p_1<0,05)	4,24±0,14 (p<0,05)	3,62±0,11 (p<0,05; p_1<0,05; p_2>0,05)	4,21±0,12 (p<0,05)	3,12±0,26 (p<0,05; p_1<0,05; p_2<0,05; p_3<0,05)
ДК (Е232/мл крові)	1,27±0,08	1,74±0,08 (p<0,05)	1,60±0,09 (p<0,05; p_1=0,05)	1,79±0,11 (p<0,05)	1,58±0,02 (p<0,05; p_1<0,05; p_2>0,05)	1,76±0,09 (p<0,05)	1,42±0,07 (p<0,05; p_1<0,05; p_2<0,05; p_3>0,05)
КСТ (Е278/мл крові)	0,62±0,05	0,94±0,04 (p<0,05)	0,84±0,07 (p<0,05; p_1<0,05)	0,89±0,11 (p<0,05)	0,81±0,02 (p<0,05; p_1=0,05; p_2>0,0)	0,96±0,03 (p<0,05)	0,74±0,06 (p<0,05; p_1<0,05; p_2<0,05; p_3>0,05)
ОМБ за вмістом АКДНФГ НХ (ммоль/г білка, 370 нм)	1,95±0,37	2,61±0,12 (p<0,05)	2,48±0,09 (p<0,05; p_1>0,05)	2,71±0,11 (p<0,05)	2,24±0,14 (p<0,05; p_1<0,05; p_2=0,05)	2,63±0,19 (p<0,05)	2,11±0,17 (p>0,05; p_1<0,05; p_2<0,05; p_3<0,05)
ОМБ за вмістом АКДНФГ ОХ (ммоль/г білка, 430 нм)	10,26±1,2	19,66±1,21 (p<0,05)	18,01±1,09 (p<0,05; p_1>0,05)	21,17±1,9 (p<0,05)	15,98±1,24 (p<0,05; p_1<0,05; p_2<0,05)	19,12±2,3 (p<0,05)	15,12±1,18 (p<0,05; p_1<0,01; p_2<0,05; p_3>0,05)
ПАК за азоальбуміном (Е440/мл/год)	2,91±0,15	4,10±0,14 (p<0,05)	3,91±0,27 (p<0,05; p_1>0,05)	4,18±0,16 (p<0,05)	3,39±0,12 (p<0,05; p_1<0,05; p_2<0,05)	4,19±0,04 (p<0,05)	3,09±0,21 (p<0,05; p_1<0,05; p_2<0,05; p_3>0,05)
ПАК за азоказеїном (Е440/мл/год)	2,16±0,12	4,16±1,07 (p<0,05)	3,97±0,08 (p<0,05; p_1<0,05)	4,31±0,11 (p<0,05)	3,37±0,18 (p<0,05; p_1<0,05; p_2<0,05)	4,19±0,07 (p<0,05)	3,14±0,09 (p<0,05; p1<0,05; p2<0,05; p3=0,05)
ПАК за азоколом (Е440/мл/год)	0,44±0,09	0,81±0,03 (p<0,05)	0,77±0,01 (p<0,05; p_1>0,05)	0,92±0,01 (p<0,05)	0,67±0,04 (p<0,05; p_1<0,05; p_2<0,05)	0,91±0,04 (p<0,05)	0,54±0,01 (p<0,05; p_1<0,05; p_2<0,05; p_3<0,05)
ГВ (мкмоль/л)	0,71±0,02	0,51±0,02 (p<0,05)	0,57±0,04 (p<0,05; p_1<0,05)	0,59±0,01 (p<0,05)	0,68±0,03 (p>0,05; p_1<0,05; p_2<0,05)	0,58±0,03 (p<0,05)	0,74±0,08 (p>0,05; p_1<0,05; p2<0,05; p_3>0,05)

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-34-43

Г-S-Т (нмоль ГВ за хв/г Hb)	121,18±2,23	153,97±12,18 (p<0,05)	147,12±10,06 (p<0,05; p_1>0,05)	151,29±4,76 (p<0,01)	132,24±2,12 (p>0,05; p_1<0,05; p_2<0,05)	154,18±4,12 (p<0,05)	126,14±9,48 (p>0,05; p_1<0,05; p_2<0,05; p_3>0,05)
ГП (нмоль ГВ за хв/г Hb)	157,65±6,45	234,68±17,07 (p<0,05)	202,44±6,18 (p<0,05; p1<0,05)	232,24±11,08 (p<0,01)	188,21±6,15 (p<0,05; p_1<0,05; p_2>0,05)	229,18±9,16 (p<0,05)	170,18±7,14 (p>0,05; p_1<0,05; p_2<0,05; p_3<0,05)
КТ (мкмоль/хв)	13,7±1,12	19,62±2,18 (p<0,05)	18,11±1,29 (p<0,05; p_1>0,05)	21,18±2,04 (p<0,05)	15,94±2,14 (p<0,05; p_1<0,05; p_2<0,05)	22,12±1,98 (p<0,05)	15,09±1,06 (p=0,05; p_1<0,01; p_2<0,05; p_3>0,05)
ЦП (мг/л)	221,61±10,11	136,18±10,16 (p<0,01)	142,12±11,03 (p<0,05; p_1>0,05)	146,19±3,68 (p<0,01)	172,24±2,12 (p<0,05; p_1<0,05; p_2<0,05)	138,12±9,81 (p<0,05)	206,14±14,08 (p>0,05; p_1<0,05; p_2<0,05; p_3<0,05)
КАДФЕ (у. о.)	2,78±0,03	1,48±0,05 (p<0,05)	1,52±0,11 (p<0,05; p_1>0,05)	1,56±0,04 (p<0,05)	2,28±0,08 (p<0,05; p_1<0,05; p_2<0,05)	1,62±0,06 (p<0,05)	2,46±0,07 (p=0,05; p_1<0,05; p_2<0,05; p_3<0,05)
ДЕ (у. о.)	1,92±0,07	1,22±0,09 (p<0,05)	1,37±0,05 (p<0,05; p_1<0,05)	1,24±0,02 (p<0,05)	1,78±0,08 (p<0,05; p_1<0,05; p_2<0,05)	1,19±0,01 (p<0,05)	1,86±0,03 (p>0,05; p_1<0,01; p_2<0,05; p_3=0,05)
САсп (%)	0,8±0,3	1,4±0,03 (p<0,01)	1,3±0,02 (p<0,05; p_1>0,05)	1,2±0,06 (p<0,05)	0,7±0,03 (p>0,05; p_1<0,01; p_2<0,05; p_3<0,05)	1,8±0,02 (p<0,001)	0,9±0,01 (p>0,05; p_1<0,01; p_2<0,05; p_3<0,01)
СРАсп (%)	1,2±0,02	2,4±0,2 (p<0,05)	2,2±0,03 (p<0,05; p_1>0,05)	2,2±0,05 (p<0,05)	1,7±0,06 (p<0,05; p_1<0,01; p_2<0,05; p_3<0,05)	2,8±0,4 (p<0,001)	1,3±0,03 (p<0,05; p_1<0,001; p_2<0,05; p_3>0,05)

Примітки: ПЗО – практично здорові особи; ПАК – протеолітична активність крові. А – до лікування; В – у динаміці лікування. р – ступінь вірогідності різниці показників відносно ПЗО; p_1 – ступінь вірогідності різниці показників відносно середнього значення до лікування; p_2 – ступінь вірогідності показників відносно контрольної групи; p_3 – ступінь вірогідності різниці показників між групами 2 та 3.

зокрема ОФВ$_1$, підвищує якість життя (ЯЖ), зменшує потребу в застосуванні антибіотиків і число загострень (табл. 2). Дотичною ознакою позитивного впливу на слизову оболонку бронхів ГСР є зниження потреби в інгаляціях сальбутамолу, що відображає найбільшу ефективність комбінованої терапії у хворих групи 3 (оскільки сальбутамол зменшує вираженість ексудативного набрякового компонента). Середнє число інгаляцій на день знижується відносно такого до лікування в групі 3 на 72,7 %, у групі 2 – на 57,4 % (p_1<0,01 у всіх випадках). Статистично значущою є різниця в основних групах і відносно аналогічного показника групи контролю: відповідно, число інгаляцій сальбутамолу знижується в групі 3 – на 35,7 %, у групі 2 – на 18,8 % (p_2<0,05).

Оцінка динаміки клінічних симптомів при застосуванні рекомендованого лікування в пацієнтів із ХОЗЛ старшого віку показала, що в основних групах була статистично значуща тенденція до зниження респіраторних проявів захворювання відносно такої до лікування. Так, у групі 2В різниця щодо суми балів становила 93,3 % (p_1<0,01), у групі 3В – у 2,2 раза (p_1<0,01). Вірогідною була різниця в усіх основних групах і відносно контрольної, що становила в групі 2В – 24,7 %, у групі 3В – 54,2 % (p_2<0,05 у всіх випадках). Слід підкреслити, що домінувальною клінічною ознакою при ХОЗЛ II стадії є кашель, а III стадії – задишка.

Максимально виражена позитивна динаміка клінічних симптомів у пацієнтів із ХОЗЛ, які приймали комбіновану терапію, супроводжувалася найбільшим зниженням рівня задишки за шкалою як MRC, так і Борга. Зокрема, зниження ступеня задишки за шкалами MRC та Борга відносно значень до лікування становило в групі 3-62,5 % та 1,3 раза (p_1<0,01); у групі 2-44,4 та 72 % (p_1<0,01). Статистично значущою була різниця за цими показниками й відносно контролю: в групі 3 – на 37,5 та 89,5 % (p_2<0,05), у групі 2 – на 15,8 та 33,3 % (p_2<0,05).

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-34-43

Підсумовуючи результати дослідження, можна дійти висновку про вагому роль небулайзерної терапії з уведенням ГСР і ГН. Препарат OKISTAR hyal 7 %, який містить 7 % натрію хлорид і 0,1 % ГН, у разі загострення ХОЗЛ чинить додатковий ефект завдяки покращанню функціональних показників, зниженню використання системних глюкокортикоїдів і «ризику невдач» базисної терапії, скороченню тривалості загострення, термінів перебування хворого в стаціонарі, зменшенню потреби в інгаляціях сальбутамолу, ступеня задишки, що сприяє позитивній динаміці клінічних симптомів і підвищенню ЯЖ пацієнтів й узгоджується з результатами інших досліджень [14-16]. Отже, комбінація для небулайзерного введення двох препаратів (ГСР + ГК), що характеризуються взаємопотенційною дією, може призначатися пацієнтам із ХОЗЛ, починаючи з II стадії, як базисна терапія.

За результатами проведеного дослідження, що наведені в табл. 3, показник ЯЖ у хворих основної групи зріс відносно такого до лікування в групі 2 на 4,9 % (p>0,05), у групі 3 – на 22,5 % (p<0,05). Міжгрупова різниця дорівнювала 10,5 % (p<0,05). Проте вірогідною залишалася різниця за цим показником як в основній, так і в контрольній групі відносно ПЗО, що становила 17,9 % та 30,3 % відповідно (p<0,05 в обох випадках). Показник ЯЖ у більшості пацієнтів зростав за рахунок підвищення таких параметрів, як покращання фізичного, психологічного, емоційного благополуччя, зростання спроможності виконувати щоденні справи, робочі та домашні обов'язки, загального сприйняття ЯЖ.

Оцінка динаміки клінічних симптомів засвідчила зниження приросту цього показника відносно такого до лікування в групі 2 на 57,8 %, а в групі 3 – у 2,06 раза (p<0,01 в обох випадках). Міжгрупова різниця становила 31,8 % (p>0,05).

Таблиця 2. Динаміка клінічних симптомів, окремих показників ФЗД в осіб із ХОЗЛ при лікуванні різними комплексами небулайзерної терапії на тлі базисного лікування (M±m)

Показники, що вивчалися	ПЗО (n=24)	Хворі на ХОЗЛ (n=72)					
		Група 1 (n=28) Базисна терапія		Група 2 (n=12) ГСР		Група 3 (n=22) ГСР + ГК	
		A	B	A	B	A	B
$ОФВ_1$ (л)	2,97±0,05	2,47±0,13 (p<0,05)	2,51±0,12 (p<0,05; p_1>0,05)	2,45±0,04 (p<0,05)	2,64±0,02 (p<0,05; p_1>0,05; p_2>0,05)	2,36±0,05 (p<0,05)	2,72±0,02 (p>0,05; p_1<0,05; p_2>0,05; p_3>0,01)
ФЖЄЛ (л)	3,52±0,08	1,64±0,07 (p<0,01)	1,69±0,07 (p<0,05; p_1>0,05)	1,64±0,02 (p<0,001)	1,71±0,03 (p<0,001; p_1>0,05; p_2<0,05)	1,62±0,11 (p<0,001)	1,79±0,09 (p<0,01; p_1<0,05; p_2>0,05; p_3>0,01)
$ОФВ_1$/ФЖЄЛ (%)	78,7±0,18	50,6±2,81 (p<0,01)	48,5±1,11 (p<0,01; p_1>0,05)	49,4±3,11 (p<0,01)	54,4±2,18 (p<0,05; p_1=0,05; p_2<0,05)	45,7±1,68 (p<0,01)	51,96±1,24 (p<0,05; p_1<0,05; p_2>0,05; p_3>0,01)
Тривалість загострення (дні)			18,4±1,14		16,05±1,06 (p2<0,05)		13,2±1,02 (p_2<0,01; p_3<0,01)
Потреба в інгаляціях сальбутамолу (середнє число інгаляцій на день)		2,3±0,02	1,9±0,01 (p_1<0,05)	2,2±0,04	1,4±0,01 (p_1<0,01; p_2<0,05)	2,1±0,03	1,1±0,006 (p_1<0,001; p_2<0,01; p_3<0,001)
Шкала MRC (бали)	0,6±0,02	2,8±0,03 (p<0,001)	2,2±0,04 (p<0,001; p_1<0,05)	2,6±0,04 (p<0,001)	1,8±0,03 (p<0,05; p_1<0,05; p_2<0,05)	2,6±0,01 (p<0,001)	1,6±0,03 (p<0,05; p_1<0,01; p_2<0,05; p_3=0,05)
Шкала Борга (бали)	0,7±0,01	4,4±0,4 (p<0,001)	3,6±0,2 (p<0,001; p_1<0,05)	4,3±0,8 (p<0,001)	2,5±0,01 (p<0,001; p_1<0,01; p_2<0,05)	4,4±0,3 (p<0,001)	1,9±0,02 (p<0,01; p_1<0,001; p_2<0,01; p_3<0,05)
Динаміка клінічних симптомів (бали)	–	1,83±0,02	1,11±0,05 (p_1<0,05)	1,61±0,03	0,72±0,005 (p_1<0,001; p_2<0,01)	1,72±0,06	0,56±0,002 (p_1<0,001; p_2<0,01; p_3<0,01)

Примітки: ПЗО – практично здорові особи. А – до лікування; В – у динаміці лікування. p – ступінь вірогідності різниці показників відносно ПЗО; p_1 – ступінь вірогідності різниці показників відносно середнього значення до лікування; p_2 – ступінь вірогідності показників відносно контрольної групи; p_3 – ступінь вірогідності різниці показників між групами 2 та 3.

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-34-43

Таблиця 3. Динаміка клінічних симптомів, окремих показників ФЗД в осіб із ХОЗЛ при лікуванні різними комплексами небулайзерної терапії на тлі базисного лікування (M±m)

Показники, що аналізувалися	ПЗО (n=12)	Хворі на ХОЗЛ (n=34)			
		Група 2 (n=12)		Група 3 (n=22)	
		Вихідні дані	Контрольні значення	Вихідні дані	Контрольні значення
Сумарний показник ЯЖ (бали)	7,83±0,11	5,73±0,47 (p<0,01)	6,01±0,43 (p<0,05; p_1>0,05)	5,42±0,51 (p<0,01)	6,64±0,48 (p<0,05; p1>0,05; p2>0,05)
Динаміка клінічних симптомів (бали)		1,83±0,11 (p<0,01)	1,16±0,04 (p<0,01; p_1>0,05)	1,81±0,001 (p<0,01)	0,88±0,02 (p<0,05; p1>0,05; p2>0,05)
Результати тесту з 6-хвилинною ходьбою (м)	359,56±12,24	249,67±21,15 (p<0,01)	287,12±11,34 (p<0,01; p_1>0,05)	251,28±17,11 (p<0,01)	311,23±22,19 (p<0,05; p1>0,05; p2>0,05)
Шкала MRC (бали)	0,6±0,02	2,8±0,02 (p<0,01)	2,2±0,04 (p<0,01; p_1>0,05)	2,7±0,01 (p<0,01)	1,9±0,03 (p<0,05; p1>0,05; p2>0,05)
Шкала Борга (бали)	0,7±0,01	4,4±0,03 (p<0,01)	3,6±0,01 (p<0,01; p1>0,05)	4,4±0,1 (p<0,01)	2,8±0,2 (p<0,05; p1>0,05; p2>0,05)
$ОФВ_1$ (л)	2,97±0,05	2,44±0,08 (p<0,01)	2,52±0,06 (p<0,01; p_1>0,05)	2,45±0,02 (p<0,01)	2,65±0,11 (p<0,05; p1>0,05; p2>0,05)
ФЖЄЛ (л)	3,52±0,08	1,64±0,07 (p<0,01)	1,69±0,08 (p<0,01; p_1>0,05)	1,61±0,04 (p<0,01)	1,71±0,03 (p<0,05; p1>0,05; p2>0,05)
$ОФВ_1$/ФЖЄЛ (%)	78,7±0,18	53,6±1,81 (p<0,01)	48,5±2,11 (p<0,01; p_1>0,05)	51,5±1,08 (p<0,01)	53,6±1,13 (p<0,05; p1>0,05; p2>0,05)

Примітки: p – ступінь вірогідності різниці показників відносно ПЗО; p_1 – ступінь вірогідності різниці показників до лікування; p_2 – ступінь вірогідності показників між групами 2 та 3.

Результати тесту з 6-хвилинною ходьбою показали, що в групі 2 цей показник зростав відносно такого до лікування на 14,9 %, а в групі 3 – на 23,9 % (в обох випадках p<0,05). Міжгрупова різниця дорівнювала 8,4 %, (p>0,05). У жодному з випадків цей показник не досяг вікової норми.

Аналіз результатів оцінки ступеня задишки показав позитивну динаміку щодо її вірогідного зменшення за шкалами MRC і Борга відносно такого до лікування в групі 2 на 27,3 та 22,2 % (p<0,05 в обох випадках) і в групі 3 – на 42,1 та 57,1 % (p<0,01 в обох випадках). Міжгрупова різниця була вірогідною та становила 15,8 % та 28,6 % відповідно (p<0,05 в обох випадках) у бік нижчого значення цих показників в основній групі. У жодному з випадків ці значення не досягли контрольних величин ПЗО.

Оцінка показників ФЗД засвідчила, що в групах 2 та 3 у динаміці лікування показники $ОФВ_1$, ФЖЄЛ та $ОФВ_1$/ФЖЄЛ практично не зазнали змін щодо таких до лікування. Проте в групі 3 ці показники мали тенденцію до зростання відповідно до контрольних значень. Так, $ОФВ_1$ зростав на 8,2 %, ФЖЄЛ – на 6,2 %, $ОФВ_1$/ФЖЄЛ – на 4,1 % (в усіх випадках p>0,05). Вірогідною залишалася різниця між основними показниками ФЗД у динаміці лікування та показниками в ПЗО. Різниця за $ОФВ_1$ у групі 2 становила 12,1 % (p<0,05), за ФЖЄЛ – 2,06 раза (p<0,01), за $ОФВ_1$/ФЖЄЛ – 46,8 % (p<0,05).

Згідно з даними наших досліджень, використання методики небулайзерного застосування ГСР і ГСР + ГК у поєднанні з базисною терапією при ХОЗЛ у хворих старшого віку у 86 % випадків вірогідно знижує задишку при фізичному навантаженні, підвищує працездатність, зменшує психоемоційну дисфункцію, сприяє покращенню комплаєнсу та ЯЖ, що забезпечує зниження обсягу фармакотерапії, витрат на основне лікування. Не спостерігається вірогідного впливу на динаміку показників ФЗД.

Висновки

1. Доказами антиоксидантного, мембраностабілізувального впливу небулайзерних інгаляцій ГСР і ГСР + ГН були вірогідне зниження в крові проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ (ІПЗ, ДК, КСТ, МАпл), ОМБ (АКДНФГ НХ та ОХ), ПРЕ й усунення факторів дисбалансу ПОЗ (підвищення вмісту ГВ, церулоплазміну, зниження активності каталази, ГТ, ГП) у динаміці диференційованого лікування.

2. Препарат OKISTAR hyal 7 %, який містить 7 % натрію хлорид і 0,1 % ГН, у разі загострення ХОЗЛ чинить додатковий ефект завдяки покращанню функціональних показників, зниженню використання системних глюкокортикоїдів і «ризику невдач» базисної терапії, скороченню тривалості загострення, термінів перебування хворого в стаціонарі, зменшенню потреби в інгаляціях сальбутамолу, ступеня задишки, що сприяє позитивній динаміці клінічних симптомів і підвищенню ЯЖ пацієнтів.

3. Комбінація для небулайзерного введення двох препаратів (ГСР + ГН), що характеризуються взаємопотенційною дією, може призначатися пацієнтам із ХОЗЛ, починаючи з II стадії, як базисна терапія.

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-34-43

Література

1. Тодоріко Л. Д. Дискусійні питання щодо механізмів розвитку поліморбідності патології при хронічних обструктивних захворюваннях легень в осіб старшого віку. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2013; 5: 41-5.
2. Wedzicha J. A., Calverley P. M., Rabe K. F. Roflumilast: a review of its use in the treatment of COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 81-90.
3. Фещенко Ю. І., Яшина Л. О., Назаренко К. В., Москаленко С. М., Опімах С. Г., Мусієнко Н. М. Можливості діагностики гіперінфляції й емфіземи легень у хворих із поєднаним перебігом бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень на первинному та спеціалізованому рівнях надання медичної допомоги. *Укр. пульмонол. журн.* 2018; 1: 7-13.
4. Burney P., Jarvis D., Perez-Padilla R. The global burden of chronic respiratory disease in adults. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2015; 19: 10-20.
5. Тодоріко Л. Д. Патофизиологические причины развития критических состояний при воспалительных заболеваниях легких различного генеза. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2016; 1: 18-22.
6. Barnes P. J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (1): 16-27.
7. Перцева Т. О., Михайличенко Д. С. Сироватковий рівень трансформуючого фактора росту β_1 у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та його взаємозв'язок із клініко-функціональними показниками. *Укр. пульмонол. журн.* 2016; 4: 33-36.
8. Bagdonas E., Raudoniute J., Bruzauskaite I., Aldonyte R. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10 (1): 995-1013.
9. Dubé B., Guerder A., Morelot-Panzini C., Laveneziana P. The clinical relevance of the emphysema hyperinflated phenotype in COPD. *COPD Research and Practice.* 2016; 2 (1): 1-11.
10. Мартинес-Гарсия М., Атаназио Р., Жирон Р., Маиз Л., де ла Роса Д., Олвейра С. и др. Прогнозирование высокого риска обострений при бронхоэктазии: оценка E-FACED. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 275-84.
11. Ли А. Л., Бурге А. Т., Голландия А. Е. Методы очистки дыхательных путей при бронхоэктазии (Кокрановская база данных. Syst. Rev. 2015, стр. CD00835) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008351.pub3 (Medline).
12. Уилкинсон М., Сугамар К., Милан С. Дж., Харт А., Крокетт А., Кроссингем И. Муколитики при бронхоэктазии (Кокрановская база данных. Syst. Rev. 2014, стр. CD001289) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001289.pub2 (Medline).
13. Келлет Ф., Роберт Н. Распыленный 7% гипертонический солевой раствор улучшает функцию легких и качество жизни при бронхоэктазии. *Respir. Med.* 2011; 105: 1831-5.
14. Müllerova H., Maselli D., Locantore N., Vestbo J., Hurst J. et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest.* 2015; 147 (4): 999-1007.
15. Woodruff P., Agusti A., Roche N., Singh D., Martinez F. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management. *Lancet.* 2015; 385 (9979): 1789-98.
16. Lee A. L., Hill C. J., McDonald C. F., Holland A. E. Легочная реабилитация у лиц с нецистозным фиброзом, бронхоэктазией: систематический обзор. 2017; 98: 774-8.

References

1. Todoriko L.D. Discussion questions on the mechanisms of the development of pathological polymorbidity in chronic obstructive pulmonary diseases in older people. *Clinical immunology. Allergology. Infectology.* 2013; 5: 41-5.
2. Wedzicha J.A., Calverley P.M., Rabe K.F. Roflumilast: a review of its use in the treatment of COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2016; 11: 81-90.
3. Feschenko Y.I., Iashyna L.A., Nazarenko K.V., Moskalenko S.M., Opimakh S.G., Musienko N.M. Diagnostics of hyperinflation and emphysema in patients with asthma and COPD overlap on the primary and specialized levels of medical care. *Ukr. Pulmonol. J.* 2018; 1: 7-13.
4. Burney P., Jarvis D., Perez-Padilla R. The global burden of chronic respiratory disease in adults. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2015; 19: 10-20.
5. Todoriko L.D. Pathophysiological reasons for the development of critical conditions in inflammatory lung diseases of various origins. *Clinical immunology. Allergology. Infectology.* 2016; 1: 18-22.
6. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (1): 16-27.
7. Pertseva T.O., Myhailichenko D.S. Serum level of transforming growth factor-β_1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its correlation with clinical and functional indices. *Ukr. Pulmonol. J.* 2016; 4: 33-36.
8. Bagdonas E., Raudoniute J., Bruzauskaite I., Aldonyte R. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10 (1): 995-1013.
9. Dubé B., Guerder A., Morelot-Panzini C., Laveneziana P. The clinical relevance of the emphysema hyperinflated phenotype in COPD. *COPD Research and Practice.* 2016; 2 (1): 1-11.
10. Martines-Garcia M., De Gracia J., Relat M. Predicting high risk of exacerbations in bronchiectasis: the E-FACED. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 275-84.
11. Lee A.L., Burge A.T., Holland A.E. Airway clearance techniques for bronchiectasis. Cochrane Systematic Review – Intervention Version Published: 23 Nov 2015. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008351.pub3.
12. Wilkinson M., Sugumar K., Milan S.J., Hart A., Crockett A., Crossingham I. Mucolytics for bronchiectasis. Cochrane Systematic Review – Intervention Version Published: 2 May 2014. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001289.pub2.
13. Kellett F., Robert N. Nebulised 7 % hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir. Med.* 2011; 105: 1831-5.
14. Müllerova H., Maselli D., Locantore N., Vestbo J., Hurst J. et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. Chest. 2015; 147 (4): 999-1007.
15. Woodruff P., Agusti A., Roche N., Singh D., Martinez F. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management. *Lancet.* 2015; 385 (9979): 1789-98.
16. Lee A.L., Hill C.J., McDonald C.F., Holland A.E. Pulmonary rehabilitation in individuals with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2017; 98: 774-8.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Тодоріко Лілія Дмитрівна
Завідувачка кафедри фтизіатрії та пульмонології Буковинського державного медичного університету.
Д-р мед. наук, професор.
2, пл. Театральна, м. Чернівці, 58002, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-9042-0073

Todoriko Liliia Dmytrivna
Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Bukovinian State Medical University.
MD, professor.
2, Theatralna sq., Chernivtsi, 58002, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-9042-0073

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO
Тодоріко Лілія Дмитрівна
2, пл. Театральна, м. Чернівці, 58002, Україна.
E-mail: pulmonology@bsmu.edu.ua

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-34-43

Потенційний вплив реагування на COVID-19 на туберкульоз у країнах із високим рівнем його поширеності: аналіз методом моделювання

Розроблено Партнерством «Зупинити туберкульоз» (Stop TB Partnership) у співпраці з Імперським коледжем Лондона, Avenir Health, Університетом Джона Хопкінса й Агентством США з міжнародного розвитку (USAID)

Актуальність і мета

Глобальне реагування на коронавірусну хворобу (COVID-19) сповільнює поширення вірусу, проте спричиняє серйозні коротко- та довгострокові перебої в реалізації програм боротьби з іншими соціально значущими захворюваннями. Зокрема, через запровадження в суспільстві карантинного режиму вже спостерігається значне зменшення частоти діагностування туберкульозу (ТБ) та кількості повідомлень про це захворювання [1] і потенційно може обмежуватися доступність препаратів для його лікування [2]. Тому було спланова моделювальне дослідження з метою отримання відповідей на такі запитання:

• Яким буде потенційний вплив короткострокового карантину на захворюваність на ТБ та смертність від нього протягом наступних 5 років у країнах із високим рівнем його поширеності?

• Яким чином після завершення карантину країни можуть прискорити відновлення роботи протитуберкульозної служби, щоб повернути контроль над епідемією ТБ?

Зважаючи на роботу для Комісії з ТБ (Lancet Commission on TB) у 2019 році [3], моделювання фокусується на трьох країнах із високою поширеністю цього захворювання: Індії, Республіці Кенія й Україні. Оцінки, отримані для цих країн, також були екстрапольовані з метою створення глобальної оцінки впливу COVID-19 на ситуацію з ТБ.

Методика

Методика моделювання включає створення детермінованих компартментних моделей, які фіксують динаміку передачі ТБ та були описані раніше [4]; ці моделі були відкалібровані окремо для кожної з трьох країн. Під час консультацій з експертами Партнерства «Зупинити ТБ» та USAID було підготовлено низку сценаріїв, які відображають потенційні наслідки запровадження карантинного режиму на різних етапах лікування ТБ (додаток). Передбачалося, що ці запроваджені карантинні обмеження діятимуть протягом 2 місяців, після чого відбуватиметься поступове відновлення нормального функціонування протитуберкульозної служби протягом заданого 2-місячного «періоду відновлення». Також було змодельовано найгірший сценарій 3-місячного карантину з наступним 10-місячним періодом відновлення. Були зроблені модельні прогнози щодо кумулятивної захворюваності на ТБ та смертності від нього за період із 2020 по 2025 рік. Окрім того, було проведено аналізи чутливості цих показників до тривалості режиму ізоляції та періоду відновлення.

Хоча виконаний шляхом моделювання аналіз переважно фокусується на Індії, Кенії й Україні, отримані для цих країн результати були екстрапольовані на глобальний рівень. Це було зроблено так: індійська модель надавала інформацію про прогнози для країн із високим рівнем поширеності ТБ та залученням у процес лікування хворих приватного сектора надання медичної допомоги, модель Кенії – для країн, де рушійною силою епідемії ТБ є ВІЛ-інфекція, а модель України – для країн зі значною часткою лікарсько-стійкого ТБ та системою надання медичної допомоги хворим на базах лікарень. Для країн, які не входять до цих груп, був зроблений усереднений прогноз впливу на основі всіх трьох моделей. Оцінки впливу були застосовані до згладжених методом кубічних сплайнів прогнозних показників кількості випадків ТБ та смертей від нього, про які повідомляє Всесвітня організація охорони здоров'я.

Незважаючи на наявність у цих прогнозних показниках декількох невизначеностей, змодельований вплив для трьох країн може бути недооціненим із таких причин. По-перше, передбачалося, що за відсутності запровадження карантину протитуберкульозна служба функціонуватиме без змін. Через це модель не враховує значні розширення в наданні медичних послуг – наприклад, залучення приватного сектора в Індії, що могло би безперешкодно відбутися за відсутності карантину в рамках планів країни перемогти епідемію ТБ та досягти цілей, визначених у 2018 році Генеральною Асамблеєю ООН [5]. По-друге, в Кенії модель хоча й ураховує роль тенденцій поширення ВІЛ-інфекції в епідеміології ТБ, але не відображає потенційний вплив заходів реагування на COVID-19 на стан справ із діагностикою та лікуванням ВІЛ-інфекції. Отже, модель не відображає комбінований вплив, який, імовірно, спостерігатиметься в таких умовах унаслідок порушень у роботі медичних служб, які надають допомогу як ВІЛ-інфікованим особам, так і пацієнтам із ТБ.

Цей аналіз не стосується прямої взаємодії між ТБ та спричиненою SARS-CoV-2 хворобою, хоча перші доказові дані свідчать про те, що попередня наявність туберкульозної інфекції може бути стійким фактором ризику

тяжких наслідків COVID-19 [6]. Особи з ТБ в анамнезі через спричинене цим захворюванням ураження легень [7] схильні до тяжчих наслідків у разі інфікування SARS-CoV-2. Подальші дослідження можуть надати безцінну інформацію стосовно потенційної взаємодії цих патогенів, а також її впливу на перебіг ТБ та смертність. Модель також не включає потенційне збільшення тягаря ТБ через соціально-економічні зміни – наприклад, поглиблення зубожіння населення внаслідок економічної кризи. Проте модель дає можливість оцінити потенційний вплив заходів соціального дистанціювання на передачу збудників ТБ.

Результати

Яким буде потенційний вплив короткострокового карантину на захворюваність на ТБ та смертність від нього протягом наступних 5 років?

На рис. 1 проілюстровано динаміку захворюваності на ТБ та смертності від нього на тлі запровадження 2-місячного карантину з подальшим 2-місячним періодом відновлення (червона крива), а також за умови реалізації найгіршого сценарію – 3-місячного карантину з подальшим 10-місячним періодом відновлення. У табл. 1 наведено оцінки надмірного тягаря ТБ для кожної з країн. Дані свідчать про те, що можуть знадобитися роки для того,

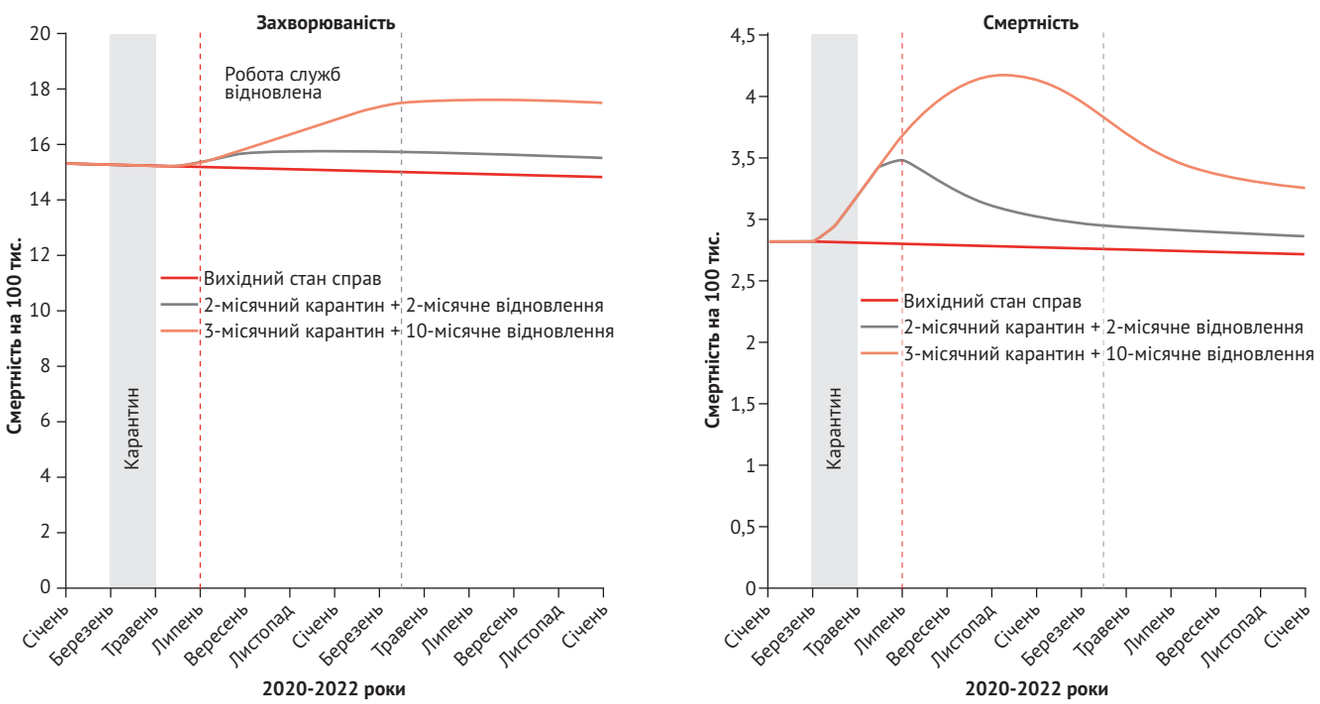


Рис. 1. Динаміка захворюваності на ТБ та смертності від нього після запровадження карантину через COVID-19 на прикладі Індії.

Примітка: сіра затінена зона демонструє тривалість карантину, тоді як вертикальна пунктирна лінія показує точку, з якої відновлюється нормальне функціонування протитуберкульозної служби

Таблиця 1. Змодельована оцінка впливу реагування на COVID-19 на кількість випадків ТБ та смертність від нього в кожній країні

Країна	Додаткові випадки ТБ у 2020-2025 роках (% збільшення)		Додаткові випадки смерті від ТБ у 2020-2025 роках (% збільшення)	
	2-місячний карантин + 2-місячне відновлення	3-місячний карантин + 10-місячне відновлення	2-місячний карантин + 2-місячне відновлення	3-місячний карантин + 10-місячне відновлення
Індія	514 370 (3,55 %)	1 788 100 (12,32 %)	151 120 (5,70 %)	511 930 (19,31 %)
Кенія	12 154 (1,51 %)	40 992 (5,08 %)	4873 (2,15 %)	15 800 (6,99 %)
Україна	2348 (1,19 %)	7589 (3,86 %)	455 (2,40 %)	1578 (8,31 %)
У світі	**1 826 400 (3,1 %)**	**6 331 100 (10,7 %)**	**342 500 (4,0 %)**	**1 367 300 (16,0 %)**

Примітки: Оцінки наведено порівняно з вихідним станом справ (status quo). Припускається, що протитуберкульозна служба продовжить функціонувати на докарантинному рівні. *Зверніть увагу:* хоча глобальні оцінки впливу перебувають у межах діапазону оцінок для обраних для аналізу країн, вони засновані на специфічних для країн тенденціях і даних про наявний стан справ, відмінних від тих, які застосовувалися для обраних для моделювання країн (тобто статистичні прогнози status quo на відміну від прогнозних показників, отриманих за допомогою динамічної компартментної моделі).

щоб тягар ТБ повернувся до тих рівнів, які спостерігалися до карантину: наслідки, пов'язані з надмірною кількістю випадків ТБ та смертей від нього, можуть відображати істотний регрес у боротьбі з ТБ у кожній країні.

Ба більше, темп відновлення має важливі наслідки для тягаря ТБ у середньостроковій перспективі (тобто в період між 2020 і 2025 роками). У табл. 2 наведено оцінки середньострокових наслідків кожного місяця карантину й кожного місяця наступного відновлення. Наголошується на тому, що будь-яке додаткове збільшення тягаря ТБ, що може формуватися під час реагування на COVID-19, здатне перешкоджати контролю над ТБ протягом щонайменше наступних 5 років: вирішальне значення для мінімізації цих несприятливих наслідків має швидке відновлення роботи протитуберкульозних служб.

Яким чином після завершення карантину країни можуть прискорити відновлення роботи протитуберкульозної служби, щоб повернути контроль над епідемією ТБ?

Рис. 2А ілюструє основну причину того, чому тягар ТБ так негативно впливає на роботу протитуберкульозної служби: під час періоду карантину згаяні можливості діагностування та початку лікування призводять до швидкого зростання групи осіб із невиявленими та незареєстрованими випадками ТБ. Оскільки звичайні протитуберкульозні заходи не можуть швидко зменшити чисельність зазначеної групи до докарантинних рівнів, ці пацієнти й далі робитимуть свій внесок у процес передачі захворювання протягом наступних років.

Тому крім відновлення нормального функціонування протитуберкульозної служби потрібні додаткові заходи, зосереджені на зменшенні поширеності ТБ. Такі заходи

Таблиця 2. Оцінка додаткового впливу на тягар ТБ кожного додаткового місяця карантину чи відновлення

Країна	Додаткові випадки ТБ у 2020-2025 роках		Додаткові випадки смерті від ТБ у 2020-2025 роках	
	Для кожного місяця карантину	Для кожного місяця відновлення	Для кожного місяця карантину	Для кожного місяця відновлення
Індія	232 665	144 795	71 290	40 685
Кенія	3980	3133	1747	1157
Україна	1058	625	270	137
У світі	**608 400**	**420 400**	**126 100**	**83 200**

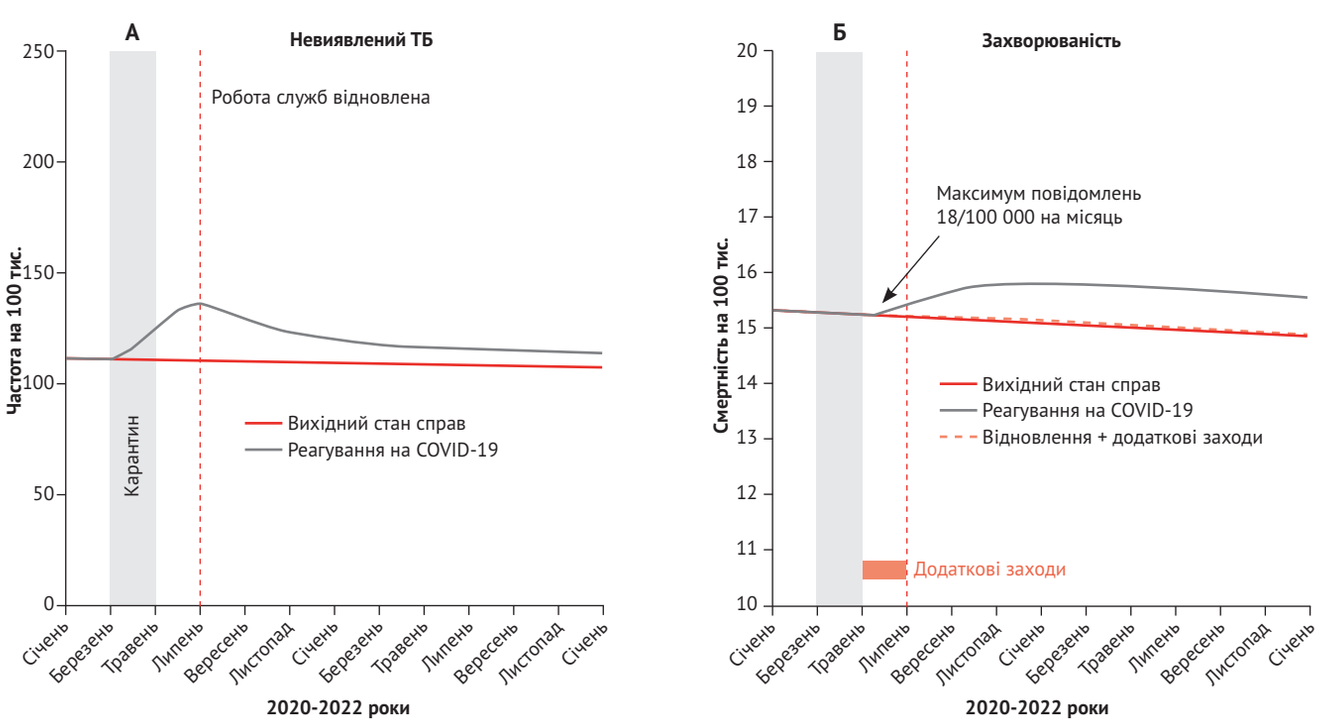


Рис. 2. Прискорення відновлення після спричиненого карантином регресу в контролі над ТБ.

Примітки: ліворуч проілюстровано механізм довготривалого впливу карантину та відновлення після нього на тягар ТБ: згаяні можливості діагностики спричиняють зростання кількості випадків невиявленого, контагіозного ТБ. Разом із відновленням звичайної діяльності протитуберкульозних служб необхідно вживати додаткових заходів, зосереджених на вирішенні саме цієї проблеми; *праворуч* продемонстровано потенційний вплив таких заходів (пунктирна лінія), а саме їх потенційну цінність у швидкому відновленні показників захворюваності на ТБ до докарантинних і, можливо, й до нижчих рівнів.

можуть включати інтенсивну громадську діяльність, підтримання обізнаності щодо важливості функціонування протитуберкульозної служби в умовах реагування на COVID-19, а також розгорнуте, активне виявлення випадків захворювання, в тому числі швидке збільшення масштабів пошуку контактних осіб із метою компенсації частоти випадків невстановлення діагнозу під час карантину.

Комбіновану стратегію відновлення нормальної роботи протитуберкульозної служби (протягом визначеного періоду часу) разом із додатковими заходами (протягом 2 місяців) ми називаємо «посиленим відновленням». На рис. 2Б наведено деякі ілюстративні приклади посиленого відновлення в Індії. Показано максимальну кількість сповіщень, які надходитимуть за умови вживання цих додаткових заходів. Такі індикатори можуть надати корисні цільові показники функціонування протитуберкульозних служб для реалізації стратегії посиленого відновлення. Наприклад, за сценарієм, коли звичайним протитуберкульозним службам знадобиться 2 місяці для відновлення, поєднання цих зусиль і додаткових заходів має бути спрямоване на досягнення максимальної щомісячної кількості повідомлень, рівної 18 на 100 тис. населення.

Висновки

Хоча суворі заходи реагування на COVID-19 можуть тривати лише кілька місяців, вони чинитимуть тривалий ефект в умовах високого тягаря ТБ – переважно через їхній вплив на діагностику та лікування ТБ. У глобальному масштабі 3-місячний карантин і тривалий 10-місячний період відновлення можуть призвести до виникнення 6,3 млн додаткових випадків ТБ у період із 2020 по 2025 рік, а також до 1,4 млн додаткових випадків смерті від ТБ протягом цього періоду.

Отже, глобальна захворюваність на ТБ та смертність від нього 2021 року збільшиться до рівнів, які востаннє спостерігалися в період 2013-2016 років. Відповідно, це означає втрату щонайменше 5-8 років у боротьбі з ТБ через пандемію COVID-19.

Істотний вплив на довготривалі наслідки чинитиме темп короткострокового відновлення. Кожний місяць, який буде потрібний для відновлення звичайної роботи протитуберкульозної служби, призведе до того, що в період із 2020 по 2025 рік в Індії станеться 40 685 додаткових смертей від ТБ, у Кенії – 1157, а в Україні – 137.

Щоб відновити здобутки, досягнені протягом останніх років завдяки активізації зусиль та інвестиціям у боротьбу з ТБ, важливо вжити додаткових заходів і залучити ресурси для зменшення пулу осіб із невиявленим ТБ. Такі заходи можуть включати розгорнуте активне виявлення випадків захворювання, інтенсивне залучення громади та відстеження контактів задля підтримання обізнаності щодо важливості розпізнавання та реагування на симптоми, котрі свідчать про ТБ, із використанням цифрових технологій та інших інструментів. Вирішальне значення матиме надання доступу до безперебійного забезпечення якісним лікуванням і доглядом для кожного хворого на ТБ. Корисним підходом у моніторингу прогресу таких додаткових зусиль буде надання повідомлень про виявлені випадки.

Додаток. Резюме припущень щодо впливу карантину в кожній країні

Індикатор	Причина ефекту	Індія	Кенія	Україна
Від початку карантину				
Зменшення передачі лікарсько-чутливого та лікарсько-стійкого ТБ	Соціальне дистанціювання	Зменшення на 10 %	Зменшення на 10 %	Зменшення на 10 %
Початкова (до пошуку медичної допомоги) затримка пацієнта	Обмеження переміщень	Збільшення на 50 %	Збільшення на 50 %	Збільшення на 30 %
Імовірність встановлення діагнозу під час візиту до спеціаліста сфери охорони здоров'я	Скорочення можливостей лабораторної діагностики та зниження доступності медичного персоналу	Зменшення на 70 %	Зменшення на 70 %	Зменшення на 50 %
Частота завершення курсу лікування першої лінії (державний сектор і будь-який залучений приватний сектор)	Медичний персонал не в змозі здійснювати моніторинг і підтримку процесу лікування так, як зазвичай	Зниження до 70 %	Зниження до 70 %	Зниження до 50 %
Частота завершення курсу лікування другої лінії (державний сектор і будь-який залучений приватний сектор)		Зниження до 25 %	Зниження до 25 %	Зниження до 25 %
Через місяць карантину				
Частка встановлених діагнозів ТБ із наявністю результату дослідження чутливості до протитуберкульозних лікарських засобів	Апаратура експертного рівня й інші лабораторні потужності використовувалися для реагування на COVID-19	Зниження до 5 %	Зниження до 5 %	Зниження до 25 %
Початок лікування	Вичерпання запасів і перебої з поставками	Зниження до 25 %	Зниження до 25 %	Зниження до 50 %
Частка ВІЛ-інфікованих, які отримують періодичне профілактичне лікування	Порушення в лікуванні ВІЛ-інфекції	–	Зниження до 10 %	–

Примітка. Припускається, що ці фактори повною мірою діятимуть протягом 2 місяців карантину в кожній країні й що робота протитуберкульозних служб поступово повернеться до нормальних рівнів протягом наступного 2-місячного «періоду відновлення». У гіршому випадку припускається 3-місячний карантин із наступним 10-місячним періодом відновлення.

References

1. Stop TB Partnership (2020). We did a rapid assessment: the TB response is heavily impacted by the COVID-19 pandemic. Available at: http://stoptb.org/news/stories/2020/ns20_014.html.
2. Ravelo J.L. (2020). TB programs, trials pause as COVID-19 spreads. *Devex News*. Available at: https://www.devex.com/news/tb-programs-trials-pause-as-covid-19-spreads-97049.
3. Reid M.J.A. et al. Building a tuberculosis-free world: the Lancet commission on tuberculosis. *Lancet*. 2019; 393 (10178): 1331-1384.
4. Vesga J.F. et al. Assessing tuberculosis control priorities in high-burden settings: a modelling approach. *Lancet Glob.* Heal. 2019. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30037-3.
5. Liu Y. et al. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.10.20033795.
6. Ravimohan S., Kornfeld H., Weissman D., Bisson G.P. Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology. *Eur. Respir. Rev.* 2018. doi: 10.1183/16000617.0077-2017.
7. Stop TB Partnership (2019). The Paradigm Shift 2018-2022. Available at: http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/GPR_2018-2022_Digital.pdf.

PLoS Comput. Biol. 2020 Jan 27; 16 (1): e1007218. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1007218

Optimizing circadian drug infusion schedules towards personalized cancer chronotherapy

R.J.W. Hill[1], P.F. Innominato[2, 3], F. Lévi[3, 4], A. Ballesta[4]
1. EPSRC & MRC Centre for Doctoral Training in Mathematics for Real-World Systems, University of Warwick, Coventry, UK
2. North Wales Cancer Centre, Ysbyty Gwynedd, Betsi Cadwaladr University Health Board, Bangor, UK
3. Cancer Chronotherapy Team, Cancer Research Centre, Division of Biomedical Sciences, Warwick Medical School, Coventry, UK
4. INSERM and Paris Sud University, UMRS935, Team "Cancer Chronotherapy and Postoperative Liver Functions", Campus CNRS, Villejuif, F-94807, France & Honorary Position, University of Warwick, UK
Conflict of interest: none

BACKGROUND. Precision medicine requires accurate technologies for drug administration and proper systems pharmacology approaches for patient data analysis.
MATERIALS AND METHODS. Here, plasma pharmacokinetics (PK) data of the OPTILIV trial in which cancer patients received oxaliplatin, 5-fluorouracil and irinotecan via chronomodulated schedules delivered by an infusion pump into the hepatic artery were mathematically investigated. A pump-to-patient model was designed in order to accurately represent the drug solution dynamics from the pump to the patient blood. It was connected to semi-mechanistic PK models to analyze inter-patient variability in PK parameters.
RESULTS AND DISCUSSION. Large time delays of up to 1 h 41 min between the actual pump start and the time of drug detection in patient blood was predicted by the model and confirmed by PK data. Sudden delivery spike in the patient artery due to glucose rinse after drug administration accounted for up to 10.7 % of the total drug dose. New model-guided delivery profiles were designed to precisely lead to the drug exposure intended by clinicians. Next, the complete mathematical framework achieved a very good fit to individual time-concentration PK profiles and concluded that inter-subject differences in PK parameters was the lowest for irinotecan, intermediate for oxaliplatin and the largest for 5-fluorouracil. Clustering patients according to their PK parameter values revealed patient subgroups for each drug in which inter-patient variability was largely decreased compared to that in the total population.
CONCLUSIONS. This study provides a complete mathematical framework to optimize drug infusion pumps and inform on inter-patient PK variability, a step towards precise and personalized cancer chronotherapy.

KEY WORDS: cancer, chronotherapy, chemotherapy, circadian rhythm, framework.

Статтю опубліковано в журналі PLoS Comput. Biol. 2020 Jan 27; 16 (1): e1007218. Цифровий ідентифікатор об'єкта (DOI): 10.1371/journal.pcbi.1007218.

Оптимізація циркадіанних схем інфузії препаратів для персоналізованої хронотерапії раку

Р. Дж.У. Гілл[1], П.Ф. Інномінато[2, 3], Ф. Леві[3, 4], А. Баллеста[4]
1. Центр Ради з інженерно-фізичних досліджень (EPSRC) та Ради з медичних досліджень (MRC) для докторської підготовки з математики для систем реального світу, Університет Ворвіка, м. Ковентрі, Велика Британія
2. Центр раку Північного Уельсу, Ісбіті Гвінед; Рада охорони здоров'я Університету Бетсі Кадваладр, м. Бангор, Велика Британія
3. Команда хронотерапії раку, Центр досліджень раку, Відділ біомедичних наук, Медична школа Ворвіка, м. Ковентрі, Велика Британія
4. Національний інститут охорони здоров'я та медичних досліджень (INSERM) та Університет Париж-Південь, команда «Хронотерапія раку та післяопераційні функції печінки», Кампус CNRS, Віль, F-94807, м. Вільжуїф, Франція; почесна посада, Університет Ворвіка, Велика Британія
Конфлікт інтересів: відсутній

ОБҐРУНТУВАННЯ. Прецизійна медицина потребує точних технологій для призначення лікарських препаратів і відповідних фармакологічних систем для аналізу даних пацієнтів.
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Проведено математичний аналіз фармакокінетичних (ФК) даних дослідження OPTILIV, в якому пацієнти з раком отримували оксаліплатин, 5-фторурацил та іринотекан за хрономодулюваними схемами за допомогою інфузійної помпи з уведенням у печінкову артерію. Для точного представлення динаміки розчину препаратів від помпи до крові пацієнта була розроблена відповідна модель, яку прив'язали до напівмеханістичних ФК-моделей для аналізу міжіндивідуальної варіабельності ФК-параметрів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Модель прогнозувала великі часові затримки (до 1 год 41 хв) від фактичного запуску помпи до виявлення хіміопрепарату в крові пацієнта, що було підтверджено ФК-даними. Раптовий стрибок доставки препарату в печінкову артерію після промивання глюкозою після інфузії становив до 10,7 % від призначеної дози. Для точної експозиції препарату, визначеної лікарем, були розроблені нові профілі доставки, котрі ґрунтуються на створеній моделі. Повний математичний фреймфорк дав змогу досягти дуже високої точності в індивідуальних ФК-профілях «концентрація-час». Найменша різниця між пацієнтами у ФК-параметрах була відзначена для іринотекану, помірна – для оксаліплатину й найбільша – для 5-фторурацилу. Кластеризація пацієнтів відповідно до значень їхніх ФК-параметрів виявила підгрупи хворих для кожного препарату, в яких міжіндивідуальна варіабельність була значно меншою порівняно із загальною популяцією.
ВИСНОВКИ. Дослідження надало повний математичний фреймворк для оптимізації введення хіміопрепаратів за допомогою інфузійних помп, а також інформацію щодо міжіндивідуальної варіабельності ФК, що є важливим кроком до прецизійної та персоналізованої хронотерапії раку.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: рак, хронотерапія, хіміотерапія, циркадіанний ритм, фреймворк.

Статья опубликована в журнале PLoS Comput. Biol. 2020 Jan 27; 16 (1): e1007218. Цифровой идентификатор объекта (DOI): 10.1371/journal.pcbi.1007218

Оптимизация циркадианных схем инфузии препаратов для персонализированной хронотерапии рака

Р. Дж.У. Хилл[1], П.Ф. Инноминато[2,3], Ф. Леви[3,4], А. Баллеста[4]
1. Центр Совета по инженерно-физическим исследованиям (EPSRC) и Совета по медицинским исследованиям (MRC) для докторской подготовки по математике для систем реального мира, Университет Уорвика, г. Ковентри, Великобритания
2. Центр рака Северного Уэльса, Исбити Гвинет; Совет здравоохранения Университета Бетси Кадваладр, г. Бангор, Великобритания
3. Команда хронотерапии рака, Центр исследований рака, Отдел биомедицинских наук, Медицинская школа Уорвика, г. Ковентри, Великобритания
4. Национальный институт здравоохранения и медицинских исследований (INSERM) и Университет Париж-Юг, команда «Хронотерапия рака и послеоперационные функции печени», Компас CNRS, Виль, F-94807, г. Вильжюиф, Франция; почетная должность, Университет Уорвика, Великобритания
Конфликт интересов: отсутствует

ОБОСНОВАНИЕ. Прецизионная медицина требует точных технологий для назначения лекарственных препаратов и соответствующих фармакологических систем для анализа данных пациентов.
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен математический анализ фармакокинетических (ФК) данных исследования OPTILIV, в котором пациенты с раком получали оксалиплатин, 5-фторурацил и иринотекан по хрономодулированным схемам с помощью инфузионной помпы с введением в печеночную артерию. Для точного представления динамики раствора препаратов от помпы до крови пациента была разработана соответствующая модель, которую привязали к полумеханистическим ФК-моделям для анализа межиндивидуальной вариабельности ФК-параметров.
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Модель прогнозировала большие временные задержки (до 1 ч 41 мин) от фактического запуска насоса до выявления химиопрепарата в крови пациента, что было подтверждено ФК-данными. Резкий скачок доставки препарата в печеночную артерию после промывания глюкозой после инфузии составлял до 10,7 % от назначенной дозы. Для точной экспозиции препарата, определенной врачом, были разработаны новые профили доставки, основанные на созданной модели. Полный математический фреймфорк позволил достичь очень высокой точности в индивидуальных ФК-профилях «концентрация-время». Наименьшая разница между пациентами в ФК-параметрах была отмечена для иринотекана, умеренная – для оксалиплатина и наибольшая – для 5-фторурацила. Кластеризация пациентов в соответствии со значениями их ФК-параметров выявила подгруппы больных для каждого препарата, в которых межиндивидуальная вариабельность была значительно меньше по сравнению с общей популяцией.
ВЫВОДЫ. Исследование предоставило полный математический фреймворк для оптимизации введения химиопрепаратов с помощью инфузионных насосов, а также информацию о межиндивидуальной вариабельности ФК, что является важным шагом к прецизионной и персонализированной хронотерапии рака.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак, хронотерапия, химиотерапия, циркадианный ритм, фреймворк.

Introduction

Cancer management is challenged by large inter- and intra-patient variabilities in both disease progression and response to treatments. Thus, the quest for accurate and personalized cancer therapies has fostered the development of new technologies enabling multi-type measurements in individual patients and complex drug scheduling. To translate datasets available for an individual patient into personalized therapies and further ensure their precise administration, new mathematical approaches are required. Indeed, systems medicine, that involves the implementation of theoretical approaches in medical research and practice, is critically needed as emphasized in the roadmaps of the Coordinated Action for Systems Medicine (CaSyM) from the European Union (www.casym.eu [1]) and of the Avicenna action (www.avicenna-isct.org), and in other international consortia [2-5]. The final aim is a measurable improvement of patient health through systems-based practice which will enable predictive, personalised, participatory and preventive (P4) medicine [6].

Accuracy and safety of infusion pumps are mandatory to ensure that the correct drug dose is delivered to the patient over the intended period. Recurrent incidents related to devices delivering fluids such as nutrients or medications into the body have led the U.S. Food and Drug Administration (FDA) to launch in 2010 an initiative to reduce infusion pump risks (www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/generalhospitaldevicesandsupplies/infusionpumps/ucm202501.htm). Many of the reported events are related to deficiencies in the initial design of the device and of the embedded software. Adverse events may also arise from a defect appearing over the device's life cycle due to technical failure or lack of proper maintenance. However, due to the complexity of the equipment, user errors are also common [7].

Optimizing chemotherapeutics index, defined as the ratio between treatment antitumor efficacy and induced toxicities, is complex at multiple levels. First, large inter-patient variabilities are demonstrated in drug pharmacokinetics (PK), tolerability and anti-tumour efficacy [2, 8-10]. Next, important intra-patient variabilities arise from the fact that tumour and healthy tissues, rather than being static over time, display time-dependent variations, in particular over the 24 h span, which are called circadian rhythms [11]. The circadian timing system controls most physiological functions of the organism resulting in drug Absorption, Distribution, Metabo lism and Elimination (ADME) displaying 24 h-rhythms with differences of up to several folds between minimum and maximum activities [12, 13].

Chronotherapy – that is administering drugs according to the patient's biological rhythms over 24 h – is a growing field in medicine and especially in oncology. Indeed, at least 22 clinical trials involving a total of 1773 patients with different types of metastatic cancers have demonstrated a significant influence of administration timing on the tolerability of 11 commonly-used antitumor drugs [14]. Two randomized phase III clinical trials in 278 metastatic colorectal cancer (mCRC) patients receiving oxaliplatin and 5-fluorouracil showed that cancer chronotherapy achieved an up-to-5-fold decrease in treatment side effects and nearly doubled anti-tumour efficacy compared to conventional administration of the same drug doses [15]. However, a meta-analysis of these two studies combined to another clinical trial involving 564 mCRC patients receiving the same drugs (497 men and 345 women in total) concluded that the chronomodulated drug modality significantly increased the efficacy and survival in men while reducing that in women as compared to conventional administration [16]. Such sex-specificity was further validated for irinotecan chronotoxicity in mouse experiments [17] and in a clinical trial involving 199 mCRC patients treated with oxaliplatin (infusion peak 4 pm), 5-fluorouracil (infusion peak 4 am) and irinotecan given at 6 different circadian times [18]. Both studies showed a higher circadian amplitude in females as compared to males and a difference of several hours between the optimal timing of each gender. Furthermore, circadian biomarker monitoring in individual patients recently revealed up to 12 h inter-patient differences regarding the timing of midsleep, the circadian maximum in skin surface temperature or that in physical activity [19]. These investigations have highlighted the need for the individualization of drug combinations and chronoinfusion schemes to further improve treatment outcome, taking into account the patients' sex, chronotype and genetic background. The accurate delivery of intended administration profiles is obviously critical in this context. Chronotherapy requires the error in drug infusion timing not to be greater than few hours.

Clinical findings about cancer chronotherapy have motivated the development of innovative technologies for chronomodulated drug delivery including the Mélodie infusion pump (Axoncable, Montmirail, France [20]). This portable electronic pump allows for the administration of up to 4 compounds according to pre-programmed schedules over the 24 h span. It was used in several clinical trials for the chronomodulated delivery of irinotecan (CPT11), oxaliplatin (LOHP) and 5-fluorouracil (5-FU) into the central vein of metastatic colorectal cancer patients [13]. The Mélodie pump was recently used to infuse those three anticancer drugs directly into the hepatic artery of metastatic cancer patients in the translational European OPTILIV Study [20]. This uncommon delivery route into the hepatic artery and the use of an infusion pump to deliver the drugs according to chronomodulated profiles represent a novel chemotherapeutic approach which needs to be quantitatively investigated to maximize patient benefit. In this study, the plasma PK of oxaliplatin revealed inconsistencies between programmed delivery schedules and observed drug concentration within the patient blood including a delay in the time taken for the drug to be detectable in the blood and unexpected peaks in plasma concentrations during drug infusion. Such inconsistencies between targeted drug exposure patterns and plasma drug levels motivated the design of a mathematical model of fluid dynamics within the pump system presented hereafter. This pump-to-patient model was then connected to semi-physiological PK models to investigate the inter-patient variability in drug PK after hepatic artery administration. Thus, this systems pharmacology study aimed to develop predictive mathematical models allowing for the quantitative and general understanding of 1) the pump dynamics, irrespective of the drug delivery device, and 2) patient-specific whole-body PK of irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil after drug administration using an infusion pump. Such mathematical techniques would then allow for precise and personalized drug timing.

Results

The overall objective of this study was to accurately investigate the inter-patient variability in the plasma PK of the three anticancer drugs administered during the OPTILIV trial. A first strategy consisted in using compartmental PK modelling taking the delivery profiles programmed into the infusion pump as inputs for the plasma compartments. However, such methodology revealed inconsistencies between the best-fit models and the data, including delays of several hours. We then concluded that the fluid dynamics from the pump to the patient had to be quantitatively modelled. Hence, we designed the complete model in two sequential mathematical studies. First, we studied the drug solution dynamics from the pump to the patient blood for which the model was based on partial differential equations. This novel model of the pump delivery system took into account the specificity of the equipment used in order to accurately predict drug delivery in the patients' blood, although it those can be easily adapted to any drug delivery devices. Second, we connected this model to compartmental PK models based on ordinary differential equations. This complete framework allowed for the investigation of inter-patient variability in drug PK after hepatic artery administration.

Pump-to-patient drug solution dynamics

Model design. The pump-to-patient model is a transport equation representing the dynamics of the drug solution along the administration tube, with respect to time (t) and one-dimensional space (x) (eq. 1). x is the distance along the tube from the pump (x=0) to the patient (x=L). The drug solution was assumed to be incompressible so that the fluid velocity was considered as constant along the whole tube. Thus, the drug concentration in the tube u (x, t) changes with respect to the following equation: respect to the following equation:

$$\frac{\partial u(x,t)}{\partial t} = -V(t)\frac{\partial u(x,t)}{\partial x} \qquad t \in [0,T], \quad x \in [0,L] \qquad (1)$$

with a Dirichlet boundary condition of,

$$u(0,t) = \frac{S(t)}{sa \times V(t)} \ , \qquad (2)$$

where V (t) is the fluid velocity inside the tube, expressed in m/h. The constant sa = πr^2 is the cross sectional surface area of the tube (in m^2), with r being the radius of the tube. The source term S (t) represents the amount of drug delivered according to the infusion profile programmed into the pump and is expressed in mol/h. Initial conditions along the tube are u (x, 0) = [0, L]. The fluid velocity and source terms are controlled by the pump which imposes a fluid delivery rate expressed in ml/h. They are computed by converting the fluid delivery rate into m/h and mol/h respectively using the tube geometry and the concentration of each drug solution. Hence, model simulations at the end of the tube (x=L) do not depend on the exact geometry of the tube but rather on its total volume. The input function for PK models depending only on quantities at the end of the tube, the original infusion tube which was constituted of two sections of different diameters was simplified in numerical simulations to a tube of radius 1 mm and total length 2340 mm that had the same total volume as the original set-up. The total tube volume was set to 1.84 mL as in the equipment used in the OPTILIV study. The transport equation with associated initial and boundary conditions can be solved using the classical method of characteristics which gives [21]:

$$u(t,x) = \begin{cases} 0 \quad \text{if} \quad \int_0 V(r)dr < x \\ \frac{S(\tau(t,x))}{sa \times V(\tau(t\,x))} \quad \text{otherwise} \end{cases} ,$$

where τ (x, t) is the time at which the drug reaching point x at time t initially entered the system i. e.

$$\int_{\tau(t,x)}^{t} V(s)ds = x \, .$$

The input function for the PK models corresponds to the rate of drug infusion into the patient (i. e. at x=L) and can be obtained by:

$$d(t) = sa \times V(t)u(t,L) =$$

$$= \begin{cases} 0 \ \text{ for } \ t \ \text{ such that } \ \int_0 V(r)dr < L \\ V(t)\frac{S(\tau_L(t,L))}{V(\tau_L(t,L))} \ \text{ otherwise; with } \ \int_{\tau(t,L)}^{t} V(s)ds = L \end{cases}$$

Note that, for all drug infusion apart from the glucose flushes, the source term S (t) is proportional to the fluid velocity V (t) as the drug is infused within the tube in the same time as the fluid, so that d (t) is proportional to V (t) once the tube is filled i. e. for times t such that $\int_0^t V(r)dr < L$.

Differences between programmed infusion profiles and actual drug delivery in the patient's blood

The pump infusion schemes used in the OPTILIV trial were simulated for the three drugs: irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil. Whereas the drug profiles programmed into the pump followed a smooth sinusoidal function, the actual drug delivery in the patient artery differed from the programmed profiles by two main features. First, the model predicted a significant time delay between the actual start of the drug delivery by the pump and the time the drug first reached the patient blood. This delay was evaluated by the model to 3 h 5 min for oxaliplatin, 2 h 20 min for 5-fluorouracil and 51 min for irinotecan. It corresponded to the time taken to fill the infusion tube with the solution containing the drug at the beginning of the infusion. The delay was drug-specific as it depended on the drug solution concentration and the velocity of the solution in the tube driven by the programmed input profiles. Next, at the end of the infusion profiles, the pump stopped and did not administer the amount of drug left inside the tube. This remaining drug was flushed out by the glucose rinse subsequent to drug administration which induced a sudden delivery spike in the patient artery. The amount of drug in this spike was expressed in percentage of total drug delivered and was estimated to 10.7 % for oxaliplatin, 5.36 % for 5-fluorouracil and 1.85 % for irinotecan. Doses and rates can be seen in table 1.

Table. Describing the defining delivery values for CPT11, LOHP and 5-FU

Drug	Total dose (mg/m²)	Drug solution concentration (mg/ml)	Main peak rate (ml/m²/h)	Spike peak rate (ml/m²/h)
CPT11	180	3.33	18.02	7.38
LOHP	28	3	1.63	7.28
5-FU	933	50	3.4	6.96

Table describing the defining delivery values for CPT11, LOHP and 5-FUThe main peak refers to the maximum flow rate from the intended delivery schedule. The spike peak rate refers to the maximum flow rate of the delivery caused by the glucose flush.

Our systems approach revealed important differences between the intended drug infusion profile and the actual administration into the patient artery. Hence, we developed optimized infusion profiles that strictly achieved the drug administration intended by clinicians. The same equipment was considered to avoid cost of changing. Drug concentrations of the infusion solutions were kept unchanged in order to avoid possible problems of drug stability. In order to administer the drug in the patient's blood following a smooth sinusoidal function, a profile in three parts is required as follows (fig. 1). The first part of the profile is an initial bolus to fill the tube between the pump and the patient with the drug solution. Once the tube is filled, the original sinusoidal profile starts. Then, to solve the problem of the amount of drug left in the tube when the pump stops, the original sinusoidal profile needs to be interrupted when the total drug amount has left the drug bag. Then, a subsequent glucose rinse needs to be infused according to the final segment of the sinusoidal curve in order to deliver the drug remaining in the tube at the correct rate.

Inter-patient variabilities in irinotecan, 5-fluorouracil and oxaliplatin PK after chronomodulated administration. The pump-to-patient model provided educated predictions of the drug infusion into the patients' blood, which was a prerequisite to study the inter-patient variability in the PK of irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil. A compartmental physiological model was designed for each drug separately, since interactions between CPT11 and LOHP, and between

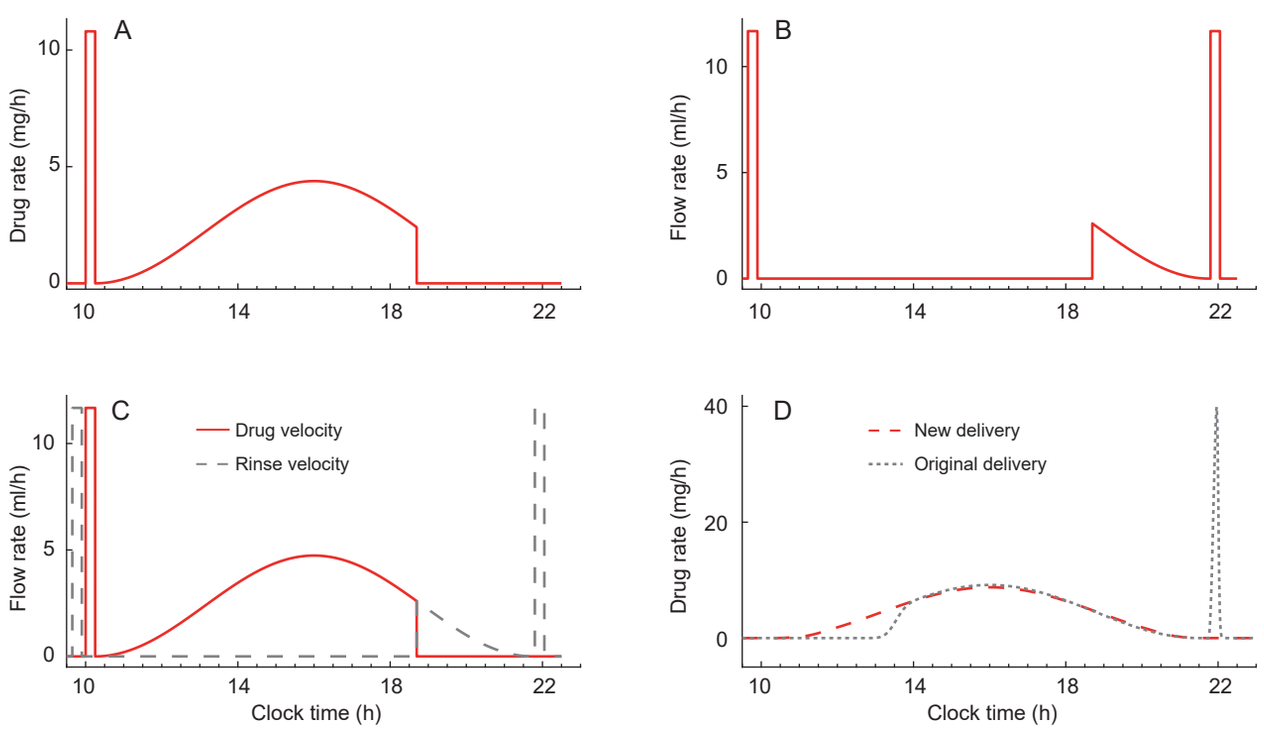


Fig. 1. Improved administration profiles

(A) shows the drug solution delivery profile which consists of an initial bolus to fill the tube entirely, followed by the original profile. (B) shows the rinse solution delivery rate which continues drug delivery at correct rate while clearing the tube from any active substance, Original rinse peaks were kept unchanged, although there are not mandatory in this administration design. (C) shows how the flow rate along the tube is smoothly switched between the drug and the rinse and (D) shows the new drug delivery profile that will enter the patient compared to the original profile used in the OPTILIV study.

LOHP and 5-FU have not been demonstrated [22, 23] and CPT11 and 5-FU also showed no interaction if CPT11 is delivered first as it is in this study [24]. All parameters were fitted for each patient and each drug independently.

Compartmental models of irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil PK

Model design. PK models represented the drug fate in: the Liver, to accurately represent hepatic delivery, the Blood, the measurement site, and the rest of the body known throughout this paper as Organs. The volume of each compartment was individualised for each patient using Vauthey method for Liver [25], Nadler's formula for Blood [26], and Sendroy method for Organs [27]. Each model assumed that the drug was delivered directly into the liver compartment to represent the Hepatic Artery Infusion (HAI, fig. 2-4). All transports in between compartments were considered as passive and were represented by linear terms. Throughout this paper, the terms Blood-Liver or Blood-Organ transport represent a bidirectional transport that encompasses the transfer across the blood vessel walls into/from tissues. This simplification has been adopted due to lack of data on the transport processes between compartments. In the models, the drug clearance terms accounted for all types of drug metabolism which were not explicitly modelled (e. g. hepatic CYP450 activity) and i) renal elimination for the Blood compartment, ii) intestinal elimination for the Organs compartment and iii) biliary excretion for the Liver compartment only for irinotecan and 5-fluorouracil since it could be neglected for oxaliplatin [28-30]. The Organs compartment did not include the intestinal lumen and only accounted for the intestinal cells composing the wall of the intestine which were exposed to the drug through blood circulation. The intestinal cells may expel the drug toward the lumen or transform the drug through metabolism, both phenomena being represented by the intestinal clearance in the models. The drug excreted through the bile directly reached the intestinal lumen – which was not considered as part of the Organs compartment – and the drug recirculation was neglected. In the absence of quantitative data and to avoid model over-parametrization, circadian rhythms were neglected in the PK models and all parameters were assumed to be constant over the 8-h time window of PK measurements. Any chemical species bound either to plasma proteins or to DNA was assumed to be unable to move between compartments or to be cleared from the system.

Parameter identifiability assessed though sensitivity analysis to cost function variations revealed poor sensitivity of the clearance rate constant in the Organs compartment for the three drugs (see Methods). Hence, Organ clearance was neglected for 5-fluorouracil which is mainly cleared through hepatic metabolism, biliary excretion and renal elimination [30]. Organs clearance and liver clearance was neglected

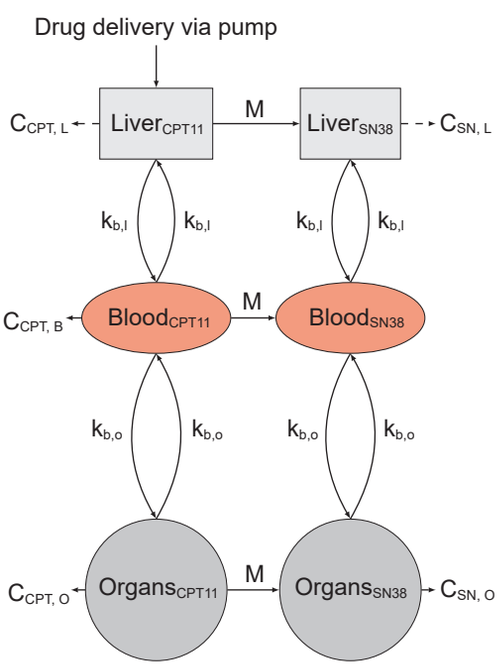


Fig. 2. Semi-physiological model of irinotecan PK

Compartments were minimised to the most important components, Liver to accurately represent drug delivery, Blood which is measurement site and Organs to represent the rest of the body. Ci is the rate constant of clearance from compartment i. Irinotecan is bio-activated into its active metabolite SN38. Irinotecan was assumed to be delivered directly into the liver.

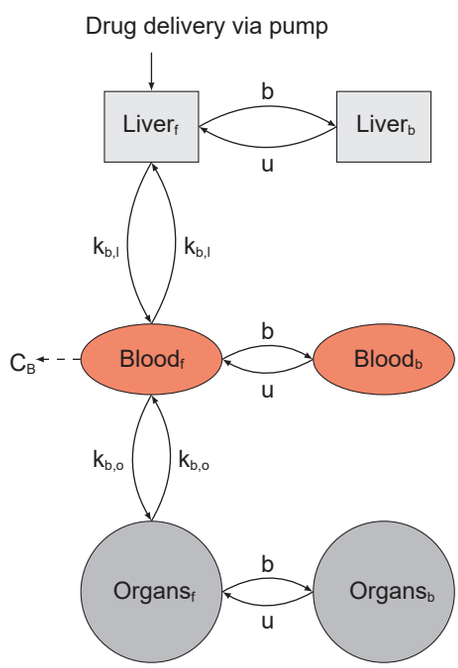


Fig. 3. Semi-physiological model of oxaliplatin PK

Compartments were minimised to the most important components, Liver to accurately represent drug delivery, Blood which is measurement site and Organs to represent the rest of the body. Ci is the rate constant of clearance from compartment i. Each compartment contains a bound and unbound drug fraction and only unbound molecules can migrate between compartments. b and u are respectively the binding and unbinding rate constants of platinum to proteins. Oxaliplatin was assumed to be delivered directly into the liver in its unbound form.

for oxaliplatin since majority of platinum is cleared via renal clearance and the total amount cleared after the end of treatment was set to 54 % in line with the literature [28]. Irinotecan organ clearance was assumed to be scaled relative to that of the Liver compartment, this is since similar amounts of irinotecan are cleared via faecal clearance and biliary clearance [29]. In the model of 5-fluorouracil, poor sensitivity was also obtained for transport parameters between Blood and Organs. Hence, transport rate constants were assumed to be proportional to compartment volumes for Blood-Liver and Blood-Organs transport, for each of the three drugs, thus neglecting organ-specific transporter expression.

Parameter likelihood profiles analysis revealed that additional constraints were needed to ensure the identifiability of all parameters (see Methods). Hence, information on renal, intestinal and hepatic clearance relative rates was inferred from literature as follows. For irinotecan, CPT11 drug amount though renal clearance and though combined intestinal elimination and biliary clearance were respectively set to 25 % and 60 % of the total administered dose [29]. As SN38, which is the active metabolite of CPT11, renal elimination was documented as negligible, the metabolite was considered to only be cleared through Liver, via metabolism into SN38G, or Organs and these cleared amounts were assumed to account for 15 % of the total administered dose of irinotecan [29]. The amount of SN38 cleared via metabolism in the liver accounted for approximately 4 % of the total administered does of irinotecan whereas SN38 excretion into the intestinal lumen accounted for approximately 9 % of the

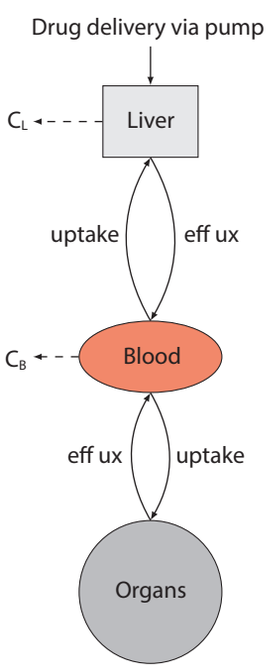


Fig. 4. Semi-physiological model of 5-fluorouracil PK

Compartments were minimised to the most important components, Liver to accurately represent drug delivery, Blood which is measurement site and Organs to represent the rest of the body. Ci is the rate constant of clearance from compartment i. 5-fluorouracil was assumed to be delivered directly into the liver.

total dose of irinotecan. Therefore we have set the SN38 clearance via Organs to be twice that of the liver clearance [29]. Oxaliplatin clearance was set such that 54 % of the total administered drug amount was cleared via the kidneys [28]. The amount of platinum (Pt) bound within the Organs or within the Liver was set to 84 % and 12 % of the total dose, respectively [31]. The Boughattas et al paper was used to give tissue concentrations, no data to our knowledge exists for humans so we have used this mouse data as a best approximation. The amount of platinum in the tissues was calculated from total amount found in the respective organs relative to total dose. 5-FU was shown to be mainly cleared through hepatic metabolism, so that the amount of drug cleared through the Liver was assumed to account for approximately 80 % of the total dose [30].

The final irinotecan model had six compartments as each of the three Liver, Blood and Organs, had two sub-compartments: the parent drug irinotecan, and its active metabolite SN38 (fig. 2). Initial irinotecan administered in the liver was assumed to be only in the form of the parent drug. Irinotecan was converted into SN38 via Michaelis Menten kinetics within the liver and organs, but not in the Blood since the activation enzymes carboxylesterases are not expressed in blood cells in humans [32]. The parameter estimate Km = 59.2 μM which reflects the affinity of the substrate and the enzyme was taken directly from an in vitro study in human liver cells [33], thus making the assumption that Km values are unchanged from in vitro to in vivo as classically done in the literature [34, 35]. SN38 was considered to only be present in its bound form since the bound fraction is reported to be greater than 95 % [36]. SN38 clearance terms accounted for SN38 elimination including its deactivation into SN38G though UDP-glycosyltransferases (UGTs) [37].

The oxaliplatin PK model had six compartments corresponding to bound and free (Pt) molecules in the Liver, Blood and other Organs. Oxaliplatin is rapidly metabolised into platinum complex forms [28], which were not distinguished in the current data. In the absence of any data on the dynamics of these different metabolites, they were all assumed to have the same PK properties in the model. Initial oxaliplatin administered in the liver was assumed to be free. Free Pt could bind to proteins and unbind from proteins, due to protein degradation [28], which was included in all compartments (fig. 3).

The final model for 5-fluorouracil had three compartments. The drug clearance accounted for both drug elimination and drug metabolism in each compartment (fig. 4). Protein binding of 5-fluorouracil was neglected in the model because of the low protein affinity of this drug [38].

Inter-patient variability in irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil PK parameters. Overall, each of the three drug models showed a very good fit to data as demonstrated by R^2 values averaged over all patients of 0.98 for irinotecan, 0.96 for oxaliplatin and 0.8 for 5-fluorouracil. These results obtained using infusion rates computed through the pump-to-patient model were compared with simulations with infusion rates equal to the profiles programmed into the pump. Using the pump-to-patient model allowed the improvement of the model fit to pooled data for each drug and the model fit to patient specific data for SSR values by an average of 4.9 % for irinotecan, 43.4 % for oxaliplatin and 12.5 % for 5-fluorouracil, thus proving the validity of our approach.

The irinotecan model had an almost perfect fit, it matched the linear increase of AUC compared to dose as described in the FDA drug label [39], and showed a rapid accumulation of both irinotecan and SN38 in the plasma of patients (fig. 5).

No obvious impact on irinotecan and SN38 plasma concentrations was observed regarding the time needed to fill the infusion tube or the 30-min glucose delivery spike, as predicted by the pump-to-patient model.

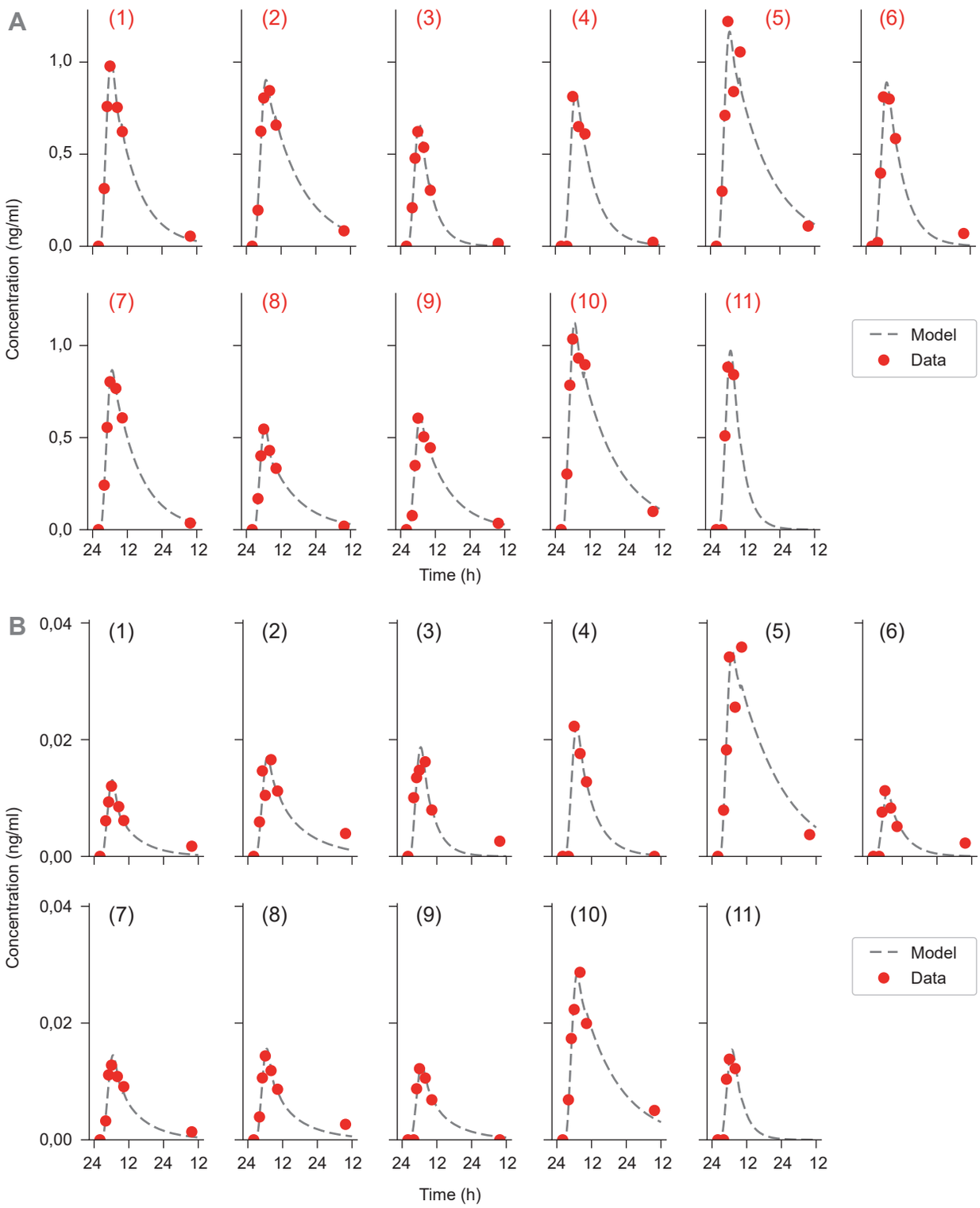


Fig. 5. Patient data best-fit of irinotecan PK model

Each subplot represents an individual patient dataset, fit to the model independently. (A) shows the fit of irinotecan plasma concentration, (B) shows that of SN38, the active metabolite of irinotecan.

The fit for the oxaliplatin PK model captured all general trends (fig. 6). The model fit for patient 7 did not fully captured the dynamics of total Pt plasma concentration but correctly simulated free Pt concentration. The model did predict i) a delay in plasma Pt concentrations at the start of the infusion due to the pump-to-patient drug transport and ii) a spike during the glucose flush for all patients. This drug spike had an effect on the time of maximum concentration t_{max} of the free Pt by shifting the time by up to 6 h. The model underestimated the free platinum peak concentrations after the glucose flush for the patients with the most significant rise in concentration, that are patients 2, 3 and 7.

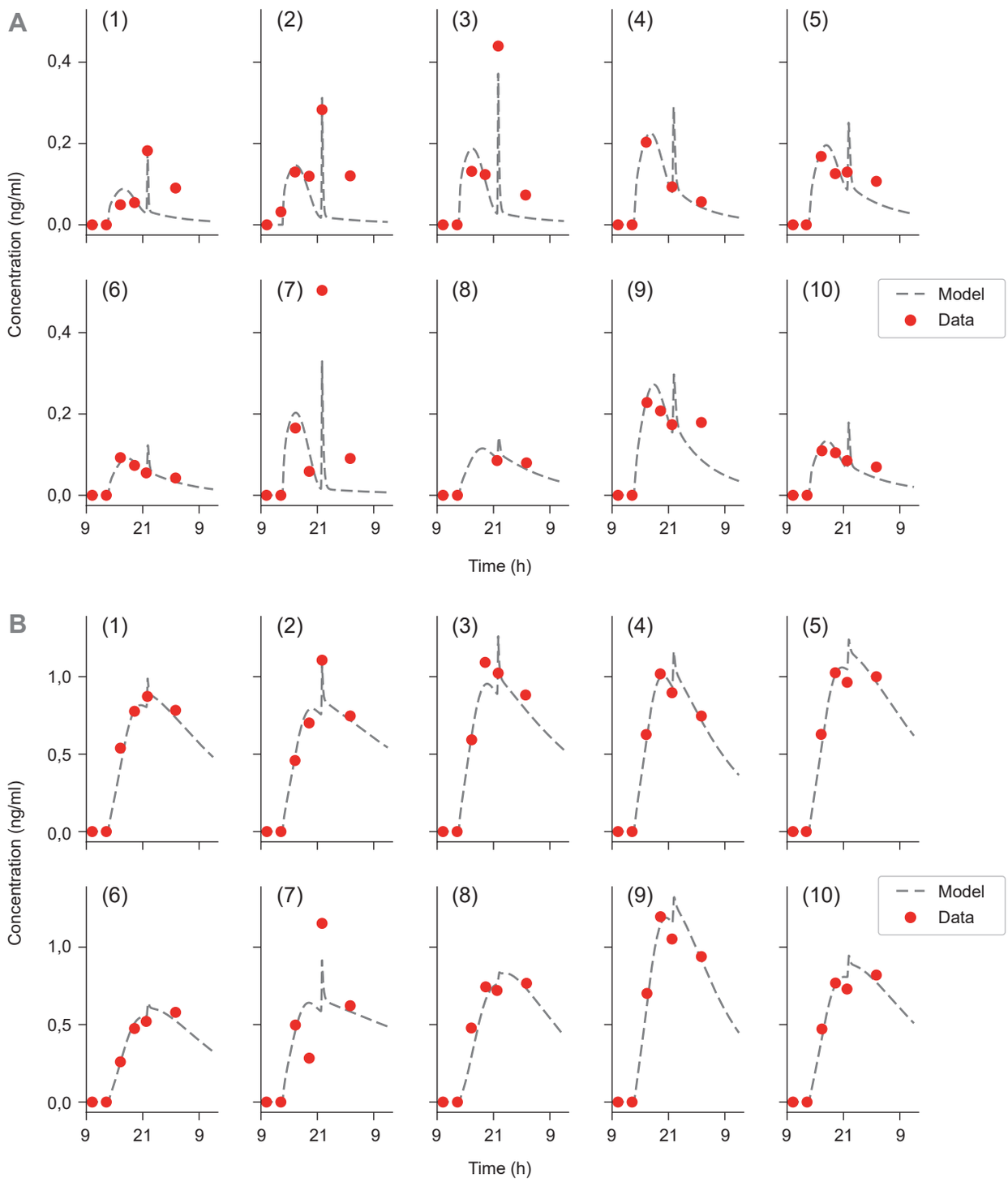


Fig. 6. Patient data best-fit of oxaliplatin PK model

Each subplot is an individual patient data, fit to the model independently. (A) shows plasma ultrafiltrate platinum concentrations, and (B) shows plasma total platinum concentrations. PK data for patient 11 was missing.

The 5-fluorouracil model showed a very good fit to data, despite a slight systematic under-estimation of the third data point in time. It predicted the glucose flush to induce a late spike in plasma drug concentration which could not be seen in the data for all patients, probably because blood sampling frequency was not high enough (fig. 7). This model-predicted spike in 5-fluorouracil concentration changed the t_{max} value for patient 5, 6 and 9. The predicted spike AUC was equal to approximately 5 % of the total AUC which was in agreement with the pump-to-patient model prediction. This was only calculable for 5-fluorouracil since its elimination was fast enough for its concentration to be close to zero by the time the glucose flush began.

The model fit to each individual patient PK data allowed to investigate the inter-patient variability in resulting PK parameters. The CV of each PK parameter was calculated among the patient population. Then, the mean CVs for the entire parameter set of each drug model were calculated as a single measure of inter-patient variability. Irinotecan had the smallest mean CV with a value of 79.18 %, and a range from 42.48 to 176.25 %. Oxaliplatin had the second smallest value of mean CV, 97.56 %, with the largest range from 38.1-318.2 %. 5-fluorouracil had the largest mean CV at 112.10 %, with the smallest range from 59.4 to 187.51 %. In all three models the parameters which showed the largest inter-patient variability were transport parameters specifically, for irinotecan Blood-Organ transport, for oxaliplatin Blood-Liver Transport and Blood-Liver/Organ transport for 5-fluorouracil.

For each drug model, individual patient parameter sets were then utilized to identify patient clusters. The numbers of clusters were determined by minimising the validity index of Fukuyama and Sugeno VFS as described in [40]. For irinotecan, the minimum value of VFS was achieved for four clusters. One cluster was composed of patients 1-3, 5, 7-10, the other three patients were in a cluster on their own. The analysis for oxaliplatin concluded to two clusters, a cluster of only one patient, patient 7, and the rest of the patients being clustered together. The analysis for 5-fluorouracil revealed four clusters: five patients were grouped in the largest cluster (patients 1-3, 7 and 10), two patients in the second cluster (patients 4, 5) and the final two patients were in clusters on their own. Only patients 1, 3 and 10 were consistently clustered together for all three drugs. Once the patient PK parameters had been clustered, the mean of parameter CVs was reassessed for each cluster with two or more patients within. Irinotecan mean CV in the largest cluster was 51.52 %, which represented a large decrease compared to the mean CV in the entire patient population equal to 79.18 %. Oxaliplatin main cluster which was constituted of all patient but patient 7 had a mean CV of 87.37 % as compared to 97.56 % for the entire population. 5-fluorouracil's largest cluster had a CV of 32.37 % and the smaller cluster had a CV of 72.87 %, which corresponded to a drastic decrease of inter-patient variability as the population mean CV was equal to 112.10 %. All other clusters for each drug had only a single patient and therefore the CV could not be assessed. Clustering was compared to covariates of patients, such as gender, age and gene polymorphism, to see if there was any correlation however none was found.

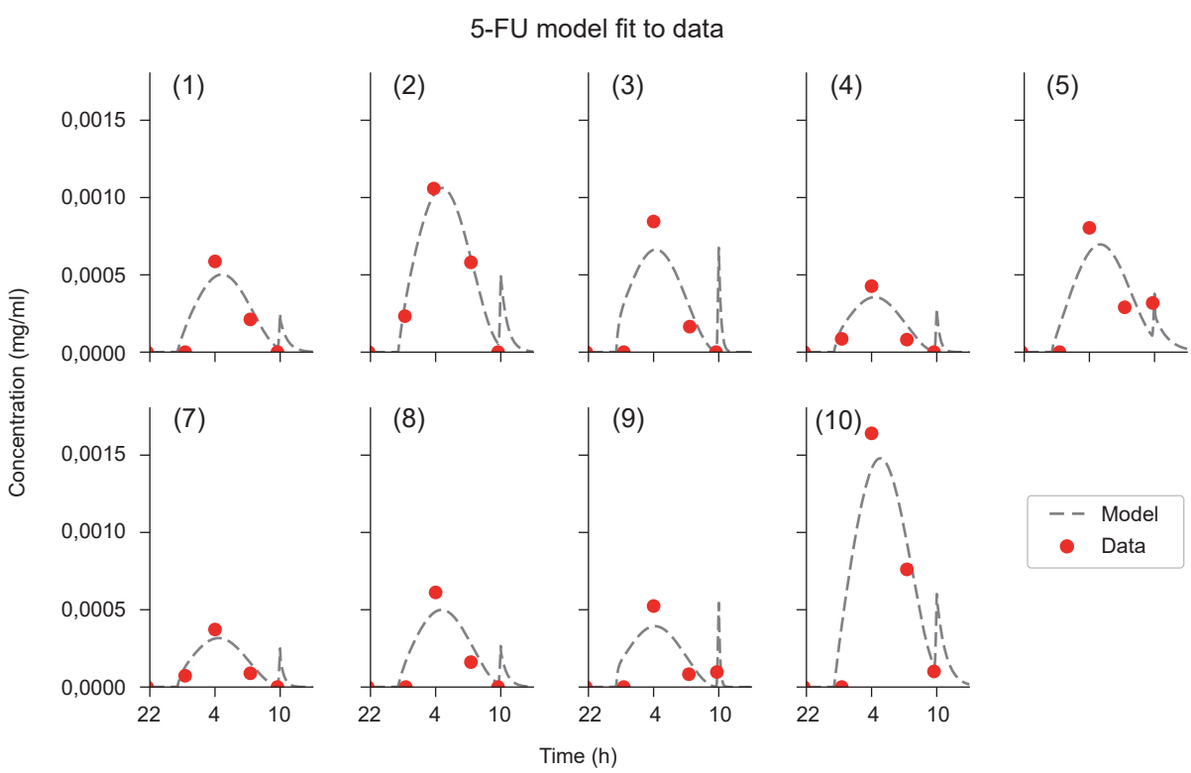


Fig. 7. Patient data best-fit of 5-fluorouracil PK model

Each subplot is an individual patient data fit to the model independently. PK data for patient 6 and 11 was missing.

Discussion

Precision and personalized medicine requires accurate technologies for drug administration and proper systems pharmacology approaches for individual patient multi-dimensional data analysis. Here, plasma PK data of the OPTILIV trial in which patients received irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil through a chronomodulated schedule delivered by an infusion pump into the hepatic artery were mathematically analysed. To allow for an accurate analysis of PK patient data, a model of the pump drug delivery was successfully designed and connected to semi-mechanistic PK models. Although no data were available to directly validate the model-predicted drug infusion rates, the overall framework achieved a very good fit to individual time-concentration profiles which showed model accuracy. The validity of the approach was further demonstrated by the improved data fit using the PDE explicit solution connected to PK models compared to PK models directly integrating infusion profiles that were programmed into the pump. This study gave insights into inter-patient variability and paved the path to treatment optimization.

The simulations for the pump-to-patient model showed and quantified a delay between the actual start of the pump and the time when the drug appeared in the patient blood which was due to the delay needed for the drug solution to fill up the infusion tube and eventually reach the patient. A validation of this model prediction could be seen directly in the data as 5-fluorouracil and oxaliplatin plasma concentrations were close to zero for the first two times of measurements. The length of this delay depends on both the drug solution concentration and the volume of the infusion tube, so that its importance was high for oxaliplatin, intermediate for 5-fluorouracil and minor for irinotecan. Temporal accuracy is key for precision medicine especially in the context of chronotherapy and chronomodulated drug delivery. Thus, the programmation of any drug administration devices need to account for these delays. The pump-to-patient model that we present here allow to adapt any infusion schemes for any drug administration devices in order to properly administer the treatment schedules initially intended by the oncologists.

In addition to such “pump-to-body” delay, the increase in free Pt concentration near 22:00 shown in the PK data was explained by a spike in oxaliplatin delivery resulting from the glucose rinse flushing out the residual oxaliplatin left within the infusion tube. This phenomenon was well captured and quantified by oxaliplatin PK model which predicted that the quantity of drug delivered in the final spike was equal to 10.7 % of the total dose. The model also showed that the t_{max} of oxaliplatin plasma concentration was shifted by several hours due to this delivery profile spike. In silico simulations also predicted that the glucose flush would alter the PK of 5-fluorouracil. The spike only accounted for a small amount of 5-fluorouracil dose of 5.36 % and may not have caused any significant detrimental effect. More data points covering the time of unexpected drug administration due to the glucose flush would have further validated the model which already achieved a very good fit to available data points. However, free oxaliplatin plasma concentration displayed complex patterns with high values at the start of the glucose flush for patient 1-3 and 7 which left no doubt on the large impact of the glucose flush on oxaliplatin administration. Similarly, unexpectedly high plasma concentrations of 5-fluorouracil were observed at the start of the glucose flush for patient 5 and 9 which partially validated the model. The delivery spike due to the glucose rinse did not seem to have influenced the plasma concentration profile of irinotecan because the drug concentration in the solution was much lower and the flow rate programmed into the pump was much higher as compared to oxaliplatin and 5-fluorouracil administration. Indeed, the spike only accounted for less than 2 % of the total dose of irinotecan.

The pump-to-patient model further showed that these inconsistencies between the simulated and intended drug administration could be overcome with a simple and easily constructed adaptation of the infusion profiles, given the specific dimensions of the infusion tube. The new profile showed a much better match with the original intended administration profile.

Several published clinical studies propose mathematical models of the PK of 5-fluorouracil, oxaliplatin or irinotecan with various levels of complexity. First, a physiologically-based PK model of capecitabine, a pro-drug of 5-fluorouracil, was designed for humans [35]. However, the data available in the OPTILIV study would not allow for estimating parameters of such a detailed model. Next, numerous clinical studies have performed compartment analysis of plasma PK data from cancer patients receiving either 5-fluorouracil, oxaliplatin or irinotecan [41]. These models were designed for intravenous injection and could not be readily used for intra-arterial hepatic administration. Thus, the development of new semi-physiological PK models was necessary to include the drug delivery site as a separate compartment, that was different from the Blood compartment for which data was provided. Furthermore, the intention was also to develop more physiologically-relevant models in view of future account of circadian rhythms and chronotherapy optimization investigations. Indeed, the developed models are called semi-physiological as the compartment volumes together with relative fractions of clearance routes were inferred from literature. The quantity of data available for this study limited the models to being semi-physiological in nature. However, these models could be further extended to physiologically-based models, with increased data sets, by detailing the “Organ” compartment and being connected to mechanistic PD models to represent organ-specific drug PK-PD. Furthermore, the current models do not account for any circadian rhythms although they may largely impact on drug PK-PD. Thus, new circadian clinical studies are needed to improve the models towards drug chrono-administration optimization.

Inter-patient differences in maximum plasma drug concentrations and in the time at which it occurred led us to further investigate variability in between subjects. Irinotecan showed the lowest mean variability. Clustering analysis indicated that patients could be classified into five clusters with respect to irinotecan PK parameters. The second largest inter-patient variability was found for 5-fluorouracil. Clustering for 5-fluorouracil showed

there was four clusters. Regarding oxaliplatin, there was the largest variability between patients PK model parameters with all parameters showing high variance. Clustering according to oxaliplatin PK parameters split patients into two clusters leading to isolate patient 7. This clustering of the patients led to a reduced inter-patient variability for all drugs, especially for irinotecan and 5-fluorouracil. This decrease in CVs is not unexpected, but the significant level of reduction means this method could be used as a way to stratify patients into treatment groups with less inter-patient variability in PK profiles. The measure of inter-patient variability could be interpreted as indicators of the need for personalisation as high differences between subjects implies high potential benefit of drug administration personalisation. Here, we demonstrated that the PK of all three considered drugs displayed important inter-subject variability. The remaining clinical challenge lays in determining clinical biomarkers for stratifying patients before drug administration, in order to reach the intended plasma PK levels. In order to do so, patient clusters were compared to known covariates such as age, gender and gene polymorphisms. However, none showed significant correlation. We then performed modelling analyses and identified the critical PK parameters for irinotecan, 5-fluorouracil and oxaliplatin which were the transport parameters between the Blood and either the Liver or the Organs compartments.

Conclusion

In conclusion, a mathematical framework was designed to allow for accurate analysis of patient PK data. A model of the dynamics of the drug solution from the pump to the patient's blood was designed, irrespective of the drug delivery device. It was used to represent the chronomodulated drug administration though the Mélodie infusion pump into the patient hepatic artery of irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil. The model revealed significant inconsistencies between the drug profiles programmed into the pump which corresponded to the drug exposure intended by clinicians and the actual plasma PK levels. Importantly, it allowed for the design of innovative drug in-fusion profiles to be programmed into the pump to precisely achieve the desired drug delivery into the patient's blood. Next, the pump-to-patient model was connected to semi-physiological models of the PK of irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil. The overall framework achieved a very good fit to data and gave insights into inter-patient variability in the PK of each drug. Potential clinical biomarkers for treatment personalisation were suggested although further investigations in larger cohorts of patients are required. Overall, this complete framework informs on drug delivery dynamics and patient-specific PK of irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil towards precise and personalized administration of these drugs.

Methods

Ethics statement

The PK data used in this investigation came from Lévi et al PK investigation [20] and the comparison study companion study of the European OPTILIV trial (ClinicalTrials.gov study ID NCT00852228), which involved nine centres in four countries [42]. The data has been analysed anonymously.

OPTILIV clinical datasets

The OPTILIV trial included 11 colorectal cancer patients with liver metastases (7 men and 4 women with median age of 60). The combination of irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil was delivered to patients by Hepatic Artery Infusion (HAI) using the Mélodie pump [20]. The patients received an intravenous administration of cetuximab 500 mg/m^2 over 2 h 30 min on the morning of day 1 which was not modelled. From day 2, chronomodulated HAI of irinotecan (180 mg/m^2), oxaliplatin (85 mg/m^2) and 5-fluorouracil (2800 mg/m^2) were given (fig. 8). Irinotecan was delivered as a 6-h sinusoidal infusion starting at 02:00, with a peak at 05:00 on day 2. Oxaliplatin was administered as an 11 h 30 min sinusoidal infusion beginning at 10:15 with a peak at 16:00 on days 2-4. 5-fluorouracil was also delivered as an 11 h 30 min sinusoidal infusion beginning at 22:15 with peak delivery at 04:00 at night, on days 3-5. The superiority of this drug scheduling compared to non-circadian based administration was demonstrated for intravenous administration within several international clinical trials [37]. Between each drug infusion, there was a glucose serum flush which cleared the tubing. This was a 30-min sinusoidal infusion beginning at 09:45, and then again at 21:45 i. e. at the end of each infusion (fig. 8).

Plasma PK data was gathered after the first dose of irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil and measured longitudinally for each individual patient. Plasma concentrations of irinotecan and its active metabolite SN38 were determined, using high performance liquid chromotagraphy (HPLC), at the start of infusion, then at 2-4, 6, 8 h 15 min and 31 h 45 min post HAI onset, for a total of seven time points, including baseline. Oxaliplatin concentrations were determined by measuring platinum plasma levels using spectrophotometry, for both unbound and total platinum levels. Oxaliplatin binds to proteins in the blood and the free Pt fraction is the biologically active one. Thus, oxaliplatin concentrations were determined at the start time of infusion, then at 3, 6, 9 h, 11 h 30 min and 17 h 15 min post HAI onset, for a total of six time points, including baseline. Plasma concentrations of 5-fluorouracil were determined using HPLC, at the start of infusion, then at approximately 3 h, 5 h 45 min, 9 h and 11 h 30 min post HAI, for a total of five time points, including baseline. The exact method used to assess plasma concentrations can be seen in Levi et al paper of the OPTILIV study [20].

Pump description

The Mélodie pump system weighs 500 g when empty (excluding drug reservoirs and batteries) and measures 160×98×34 mm. The pump consists of four channels which correspond to the four reservoirs that are connected to the pump. Each reservoir can have a maximum volume of 2 L. The four channels are controlled by four independent mechanisms which control the delivery to the infusion tube. For the OPTILIV study, the infusion tube comprised of two sections, the first was 135 mm long with a diameter of 2.5 mm, and the second section was 1500 mm long with

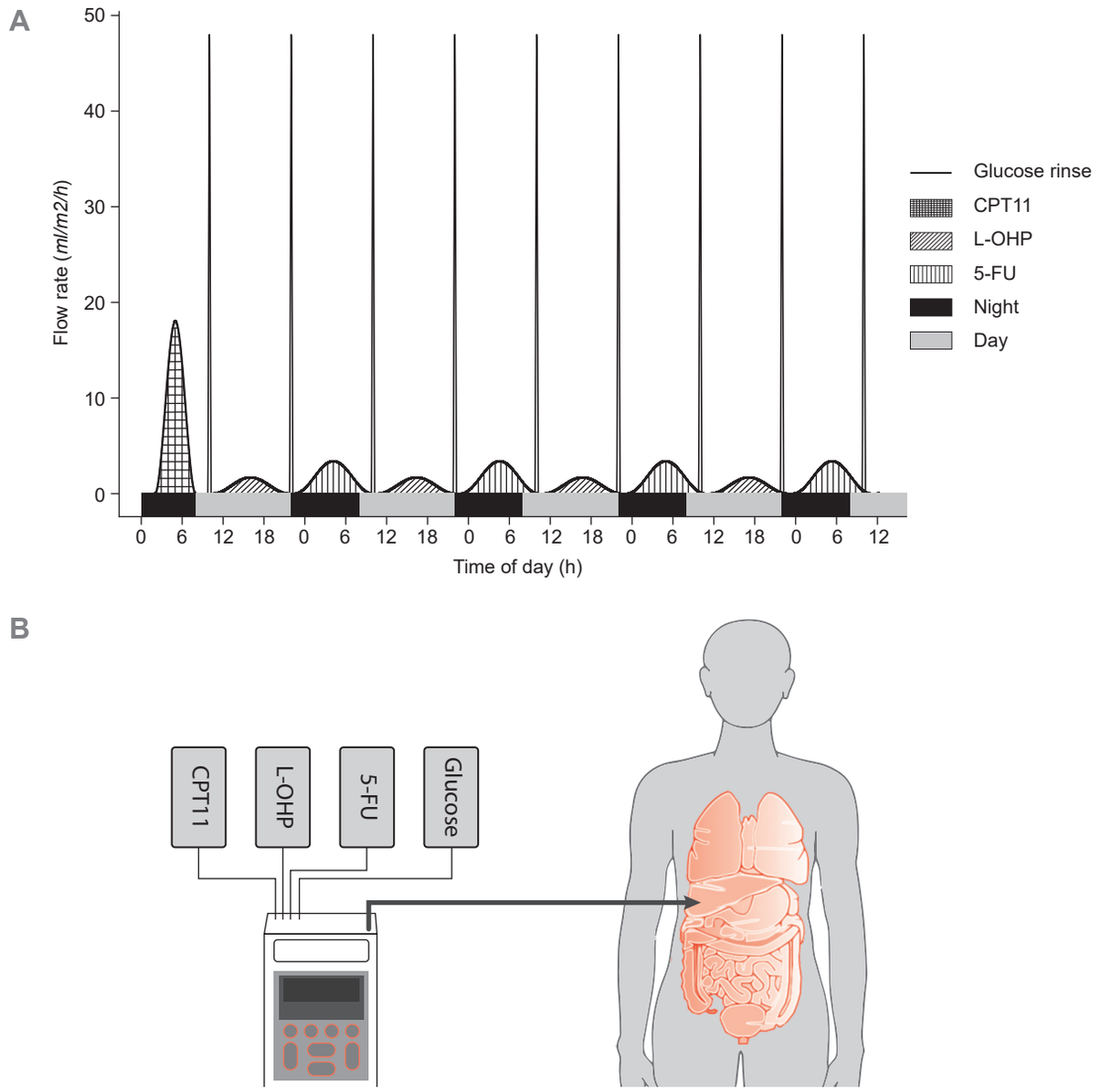


Fig. 8

(A) Delivery profiles of irinotecan, oxaliplatin, 5-fluorouracil and glucose flushes as administered in the OPTILIV clinical trial. (B) Schematic of the Mélodie infusion pump (Axoncable, Montmirail, France) used in the OPTILIV study for hepatic artery infusion [20].

a diameter of 1 mm. The two sections had a total volume of 1.84 ml. The four pump reservoirs were loaded with irinotecan, oxaliplatin, 5-fluorouracil and 5 % glucose solution respectively, with the latter one being used for washes in between drug infusions [43].

Mathematical modelling

A pump-to-patient mathematical model was designed as follows, irrespective of the drug delivery device. The drug solutions dynamics from the pump to the patient's blood was modelled using a Partial Differential Equation (PDE) considering time and 1 spatial dimension. This method was chosen as PDEs can take into account both time and space which was key for modelling systems such as pump delivery. The PDE was solved using a backward finite difference method written by the authors within Python 3.5.2 (www.python.org). The drug PK models were based on Ordinary Differential Equations (ODEs) programmed using Python 3.5.2 and solved using the odeint function from the scipy library version 1.1.0 [44].

PK model parameter estimation involved a weighted least square approach, with conditions also placed on the drug clearance routes. For the fit of the data of a given patient, the residuals were weighted by a estimated measurement error of 10 % inline with precision values of the assay methods [45-47]. This method allowed to correct the residuals to be of the same order of magnitude for the parent drug CPT11 and the metabolite SN38, or for oxaliplatin free and bound concentrations. The minimization of the least square cost function was performed by the Covariance Matrix

adaptation Evolution Strategy (CMAES) within Python which has been shown to be successful at handling complex cost function landscapes [48]. Model goodness of fit was assessed using the sum of squared residuals (SSR) and R^2 values. PK model parameter numerical identifiability given the available data was investigated in a two-step process as follows. First, parameter sensitivity regarding the least-square cost function was computed via a global Sobol sensitivity analysis as a necessary condition for identifiability [49]. This method assesses the relative contributions of each parameter to the variance in the cost function obtained when parameter values are varied, and thus allows for the identification of parameters which have no effect on the cost function and are therefore not identifiable from the available dataset. This step allowed a first reduction of the PK models. Next, likelihood profiles of parameters of the reduced models were derived following the procedure outlined in [50]. Additional biological constraints derived from literature were added to ensure numerical identifiability of all parameters. This two-step model design process was undertaken as computing likelihood profiles is associated with a high computational cost.

PK models were fit to pooled data first to get an indication of general model fit then to single-patient plasma PK datasets independently to obtain patient-specific parameter values. Data was available for 10 to 11 patients which was too few to undertake mixed-effect population analysis and to reliably estimate the parameters variance within a patient population [51, 52]. Sampling points at 6 h post injection for irinotecan and 11 h 30 min post injection for oxaliplatin and 5-fluorouracil theoretically occurred at the same time as the start of the 30 min glucose flush, that is 9:45 for irinotecan and 5-fluorouracil, and 21:45 for oxaliplatin. As described in the results section, the flush was equivalent to the administration of the drug quantity remaining within the tube and logically influenced plasma drug concentrations. However, the exact time of patient blood collection was not reported and could vary by 10 to 15 minutes due to clinical constraints. Hence, the information of whether the blood sample was taken before or during the flush was not available. Thus, the collection time of the data points at theoretically 21:45 for oxaliplatin, 9:45 for irinotecan and 9:45 for 5-fluorouracil were unchanged if the drug concentration at the preceding data point was greater than the current one, indicating the flush might not have occurred yet. If not, the collection time was modified and set equal to the glucose peak time, which is 15 min after its start time i. e. 22:00 for oxaliplatin and 10:00 for irinotecan and 5-fluorouracil, such value leading to the best model fit. Overall, the collection time was changed compared to the theoretical one for patients 1-3 and 7 for oxaliplatin, for patient 5 for 5-fluorouracil, and for no patients for irinotecan.

Inter-patient variability and patient clustering based on PK parameters

Given the relatively small number of patients, the inter-patient variability in parameter values was assessed using a nearly unbiased estimator of coefficient of variation (CV),

$$\mathrm{CV} = \left(1 + \frac{1}{4n}\right) \times \frac{\sigma}{\mu} \times 100\,,$$

where μ is the parameter mean, σ the parameter sample standard deviation and n is the number of patients.

Next, fuzzy c-means clustering was used to define patient clusters based on individual PK parameters, for each drug separately. The fuzzy c-means clustering was done using a python library sckit-fuzzy version 0.2 (http://pythonhosted.org/scikit-fuzzy). The method is based on the determination of cluster centroids and classification of patient parameter vectors into the clusters such that the following quantity is minimised:

$$\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{c} w_{ij}^2 (x_i - c_j)^2$$

where n is the number of patients, c is the number of clusters, x_i is the parameter vector of patient i, c_j is the centroid of cluster j. w_{ij} is the probability of patient i belonging to cluster j and can be expressed as:

$$w_{ij} = \frac{1}{\sum_{k=1}^{c} \left(\frac{x_i - c_j}{x_i - c_k}\right)^2}$$

Note that, for a given patient i, the following holds:

$$\sum_{j\ \ 1}^{c} w_{ij} = 1\,.$$

The validity function proposed by Fukuyama and Sugeno was used to determine the number of clusters for each drug. The function is defined as:

$$\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{c} w_{ij}^2 (||x_j - c_j||^2 - ||c_j - \bar{c}||^2)$$

where $\bar{c}$ is the average of the centroids. The number of clusters were chosen between 2 and n-1 inclusively such that the V_{FS} was minimised. Plotting the clustering results was done using a multidimensional scaling (MDS) algorithm which projects multidimensional data onto a 2D plane while keeping distance metric scaled relatively to original data (Python library sklearn.manifold [53]). Correlation coefficients between original Euclidean distance and 2D-Euclidean distance were calculated were high for all models (>0.98) which showed that the MDS projections were accurate [54].

Форум EPTRI-2020: наукові розробки, покликані вдосконалити реальну педіатричну практику

2-3 квітня відбулася віртуальна відкрита конференція EPTRI (European Paediatric Translational Research Infrastructure) – європейського проєкту, що підтримується Європейським Союзом і має на меті впровадження в реальну педіатричну практику результатів так званих трансляційних досліджень, які мають прикладне науково-практичне значення. Зважаючи на надзвичайну ситуацію, котра склалася через пандемію коронавірусної хвороби (COVID-19), експертний форум був проведений у режимі онлайн – для того, щоб гарантувати безпеку участі кожному науковцю та клініцисту. Протягом двох днів роботи заходу було проведено шість наукових сесій, під час яких організатори підбили підсумки роботи проєкту та визначили ключові напрями його подальшої реалізації, а учасники з різних країн поділилися результатами власних досліджень і висловили думки щодо впровадження в практику нових і спеціально призначених для застосування дітей лікарських форм уже наявних препаратів, медичних виробів та інноваційних діагностичних технологій.

У першій частині віртуальної зустрічі було розглянуто заходи, вже виконані в рамках реалізації проєкту EPTRI, а також запропоновано управлінські моделі та представлено інфраструктуру цього проєкту в майбутньому, котра включатиме, зокрема, роботу дослідників у межах окремих тематичних дослідницьких платформ. Наразі активну участь у проєкті EPTRI вже беруть науковці з 29 країн, у тому числі з України. Відкриваючи роботу першої сесії, **Donato Bonifazi (Консорціум із біологічної та фармацевтичної оцінки лікарських засобів)** підкреслив, що серйозним викликом для сучасної педіатрії є дефіцит лікарських засобів, розроблених саме для дітей і всебічно вивчених у специфічних клінічних дослідженнях за участі пацієнтів дитячого віку. Через це близько в 30-80 % випадків (залежно від віку дитини та конкретної патології) педіатрам у реальній клінічній практиці доводиться вдаватися до застосування лікарських засобів поза офіційно зареєстрованими показаннями та віковими обмеженнями (off-label use). Кінцева мета реалізації проєкту EPTRI – прискорення процесу впровадження результатів наукових досліджень у реальну педіатричну практику шляхом підтримки всіх етапів цього процесу (від синтезу нових молекул до проведення доклінічних і клінічних досліджень і створення лікарських засобів / медичних виробів для застосування в дітей чітко визначеного віку).

Експерти проєкту EPTRI надаватимуть технологічну та консультаційну підтримку досліджень, які проводитимуться за такими чотирма тематичними дослідницькими платформами:

- створення нових лікарських засобів, призначених для застосування саме в дітей;
- збір біологічних зразків і вивчення біомаркерів у дітей;
- вікова фармакологія;
- педіатричні лікарські форми та вироби медичного призначення.

Особливості планування та проведення досліджень у рамках кожної з цих чотирьох тематичних платформ було докладно розглянуто під час другої сесії відкритої конференції: цим питанням присвятили окремі доповіді експерти EPTRI (**E. Mikros, M. Phylactides, S. de Wildt, C. Tuleu**).

Протягом другого дня віртуальної конференції учасники мали змогу прослухати 13 доповідей-презентацій, які було відібрано на конкурсній основі науковим комітетом EPTRI та присвячено науковим і клінічним проблемам, пов'язаним зі сферами досліджень проєкту. Зокрема, у виступах зарубіжних учених було докладно розглянуто такі актуальні проблеми сучасної педіатричної науки та клінічної педіатрії:

- дослідження генетичного підґрунтя розладів аутистичного спектра в дітей за допомогою методу секвенування геному (**A. Mezzelani**);
- управління ризиками під час оцінки безпеки лікарських засобів у ході прикладних досліджень за участі дітей (**B. Aurich**);
- особливості проведення лабораторних досліджень зразків і клітинних культур, узятих у дітей (**B. Burckhardt, C. Gianfrani**);
- методологія й інструменти прогнозування ембріо- та фетотоксичності (**C. Altomare**);
- застосування методів молекулярної діагностики в моніторингу антибіотикорезистентності в педіатричних відділеннях інтенсивної терапії (**E. Iosifidis**);
- особливості фармакологічних досліджень у дітей (**E. Jacqz-Aigrain**), у тому числі в передчасно народжених (**F.C. Wiegandt**);
- діагностичні аспекти спадкових міопатій (**J. Diaz Manera**);
- участь батьків у педіатричних клінічних дослідженнях (**N. Karantaglis**) тощо.

Активну участь у роботі відкритої конференції EPTRI взяли українські вчені, котрі поділилися із зарубіжними колегами власними науковими розробками й підходами до вирішення актуальних проблем клінічної педіатрії та педіатричної фармакології. Зокрема, **від імені групи авторів (Н. Горовенко, Л. Тодоріко, Т. Спринсян) на чолі з член-кореспондентом НАМН України, заслуженим діячем науки та техніки України, завідувачкою кафедри медичної та лабораторної генетики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктором медичних наук, професором Наталією Григорівною Горовенко** було представлено програмну доповідь, присвячену корекції дозувань лікарських засобів залежно від маси тіла в дітей раннього віку під час довготривалої фармакотерапії з метою зменшення токсичності та зниження частоти виникнення побічних ефектів. Як добре відомо всім практичним педіатрам, для досягнення оптимальної ефективності та зменшення ризику токсичності лікарські засоби зазвичай призначаються з розрахунку на кг маси тіла. При цьому

в дітей раннього віку довготривале лікування (наприклад, у разі онкологічних захворювань, туберкульозу, деяких хронічних соматичних хвороб) закономірно потребує корекції призначеної дози, оскільки з часом маса тіла дитини швидко збільшується. Наприклад, лікування активного чи латентного туберкульозу передбачає безперервний прийом лікарських засобів протягом щонайменше 6 місяців, а протипухлинна хіміотерапія може тривати роками. Проте не всі форми лікарських засобів, які застосовуються в реальній педіатричній практиці, дають змогу точно їх дозувати, що може призводити до незадовільного ефекту фармакотерапії при застосуванні нижчої дози чи до появи проявів токсичності при використанні дози, вищої за потрібну. У ході представленого авторами клінічного дослідження було проведено порівняльний аналіз застосування ізоніазиду у формі сиропу й таблеток для лікування латентного туберкульозу протягом 6 місяців у дітей віком до 2 років із можливістю корекції дози відповідно до маси тіла. Основна ідея полягала в тому, щоби встановити, чи здатна корекція дози чинити позитивний вплив на ефективність і токсичність курсу лікування. У дослідження було включено 114 дітей основної групи та 106 дітей контрольної групи. Пацієнти основної групи отримували ізоніазид у спеціальній педіатричній формі сиропу, що містить 10 мг ізоніазиду в 0,5 мл і дає змогу здійснювати точне дозування при збільшенні маси тіла на кожний 1 кг. Пацієнти контрольної групи отримували ізоніазид у таблетках по 100 мг, і його дозування залежало від маси тіла: менш як 5 кг – 0,5 таблетки, 5,1-9,9 кг – 1 таблетка, 10-13,9 кг – 1,5 таблетки, 14-19,9 кг – 2 таблетки.

У разі застосування сиропу лікар мав змогу завжди розрахувати та призначити точну дозу ізоніазиду дитині з будь-якою масою тіла. При застосуванні ізоніазиду в таблетках лікар фактично призначав приблизну дозу, котра залежить не від потреби дитини, а від можливості поділити таблетку. Аналіз отриманих результатів дослідження показав, що в 65 дітей основної групи (57 %) та в 61 дитини контрольної групи (57,54 %) маса тіла під час курсу лікування підвищилася більш ніж на 1 кг. Середнє збільшення маси тіла в дітей основної групи становило 3,3±0,8 кг, а контрольної – 2,9±1,1 кг. Пацієнтам основної групи дозу корегували при збільшенні маси тіла на кожний 1 кг, тоді як пацієнти контрольної групи постійно отримували призначену дозу протягом усього курсу лікування. Також батьки дітей та особи, котрі за ними доглядали, заповнювали спеціальний опитувальник, у якому за шкалою від 1 до 5 балів оцінювали легкість лікування та свою готовність продовжувати його протягом усього курсу (6 місяців).

Як засвідчив аналіз отриманих результатів, у контрольній групі було зареєстровано достовірно вищі рівні білірубіну (на 17,2 %), АЛТ (на 19 %), АСТ (на 22,4 %) та тимолової проби (на 15,5 %) порівняно з основною групою ($p<0,05$). Такі показники розглядались як передумови для розвитку токсичного гепатиту на тлі застосування ізоніазиду у формі таблеток. Зміни показників біохімічного аналізу крові були вираженішими в дітей, які отримували ізоніазид у таблетках, і поглиблювалися до самого завершення курсу лікування. Переносимість терапії була визначена як «добра» в 98,7 % дітей основної групи й у 83,3 % дітей контрольної групи, як «задовільна» – в 1,3 % дітей основної групи та в 15,1 % – контрольної.

Отже, корекція дози в дітей раннього віку, в яких відзначається швидка прибавка маси тіла під час проведення тривалого курсу хіміотерапії, сприяє зменшенню частоти побічних ефектів і токсичності, покращенню переносимості лікарських препаратів, яка має критичне значення для потенційно токсичних засобів. Рідкі лікарські форми, такі як сиропи чи суспензії, дають змогу здійснювати точніше дозування, й саме їм має віддаватися перевага при лікуванні немовлят і дітей раннього віку.

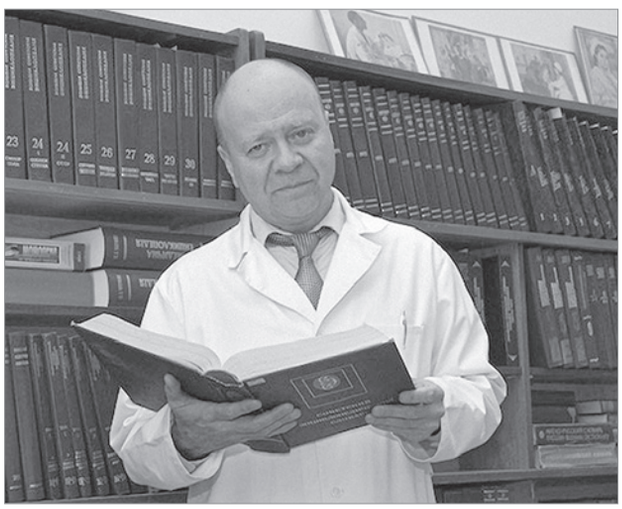
Про перспективні дослідження, що проводяться на базі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ) у співпраці з EPTRI, розповів доктор медичних наук, старший науковий співробітник Ростислав Володимирович Марушко. Співпраця між цим провідним науково-дослідним закладом нашої країни й EPTRI розпочалася в березні 2019 року після підписання відповідної угоди. Цю роботу підтримали Міністерство охорони здоров'я України й Міністерство освіти та науки України, а зацікавленість щодо участі в співпраці з EPTRI виявили ще шість науково-дослідних установ країни. Нині вони утворили об'єднаний український дослідницький підрозділ – EPTRI-UKR.

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України» наразі проводить як фундаментальні наукові, так і прикладні дослідження в галузі здоров'я матерів і дітей: над цим працюють загалом 205 науковців, серед яких 1 академік, 3 член-кореспонденти НАМН України, 29 професорів, 51 доктор медичних наук і 100 кандидатів медичних наук. Основними напрямами наукової активності є розроблення та впровадження нових технологій підтримки дитячого здоров'я, дослідження широкого спектра патології в дітей (включаючи автоімунні, алергічні й орфанні хвороби), пренатальна діагностика вроджених аномалій плода та їх рання хірургічна корекція, а також дослідження негативного впливу на стан здоров'я дітей різних факторів довкілля. Сьогодні ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України» фактично є найбільшою високоспеціалізованою дитячою лікарнею країни з перинатальним центром третього рівня, а також активним центром проведення клінічних досліджень. У структурі закладу – 25 дослідних і 27 клінічних відділень, 6 спеціалізованих центрів, 11 лабораторій і 3 діагностичні підрозділи. Акушерські та гінекологічні клініки інституту надають високоякісну медичну допомогу жінкам репродуктивного віку з підвищеними ризиками вагітності та порушеннями репродуктивної функції. На базі установи в співпраці з EPTRI виконуються морфологічні, імуногістохімічні та функціональні дослідження плаценти, зокрема морфологічних змін проліферативної природи, пов'язаних із довготривалими негативними наслідками Чорнобильської катастрофи. Віддалені наслідки цієї трагедії негативно вплинули й на дитяче здоров'я – встановлено зростання частоти злоякісних новоутворень (пухлини кісток, нирок, центральної нервової системи, щитоподібної залози, лейкози тощо). Також проводяться дослідження властивостей стовбурових клітин із плаценти.

Отже, співпраця українських науковців з EPTRI, безперечно, сприяє активізації досліджень і відкриє перспективи покращення якості життя дітей, які потребують спеціалізованого лікування, а також є поштовхом до розвитку наукових зв'язків з європейськими колегами.

Сергія Вікторовича Зайкова з ювілеєм!

21 липня виповниться 60 років від дня народження відомого вченого в галузі алергології та фтизіатрії, професора кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктора медичних наук, професора Сергія Вікторовича Зайкова.



С.В. Зайков народився в Ленінграді в родині військового лікаря. Здобувши середню освіту у Вінниці, вступив на лікувальний факультет Вінницького медичного інституту ім. М.І. Пирогова, котрий закінчив із відзнакою в 1983 р. Наступні два роки навчався в клінічній ординатурі на кафедрі фтизіатрії Вінницького медичного інституту ім. М.І. Пирогова за спеціальністю «Фтизіатрія», а потім у аспірантурі на тій самій кафедрі. У 1988 р. захистив кандидатську дисертацію на тему «Імунотермістографія та хемілюмінометрія в комплексній діагностиці ексудативних плевритів» за спеціальностями «Фтизіатрія» й «Алергологія та імунологія».

Із 1988 р. працював асистентом, а з 1994 р. доцентом кафедри фтизіатрії з курсом клінічної імунології та алергології Вінницького державного медичного університету ім. М.І. Пирогова. У 1995 р. Сергій Вікторович захистив докторську дисертацію на тему «Біофізичні методи дослідження у протитуберкульозних закладах» за спеціальностями «Фтизіатрія» й «Алергологія та імунологія», а 2001 р. йому було присвоєно вчене звання професора. До травня 2014 р. працював професором кафедри фтизіатрії з курсом клінічної імунології та алергології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, викладаючи фтизіатрію, клінічну імунологію й алергологію студентам 4-го та 6-го курсів. Із 2014 р. почав працювати на посаді професора кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, клінічна база якої розташована в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

На своєму педагогічному шляху Сергій Вікторович успішно готує кадри з фтизіатрії та пульмонології, займаючись уже протягом майже 35 років зі студентами, лікарями-інтернами та слухачами курсів післядипломної освіти. При цьому не забуває й про наукову та лікарську діяльність. Під його керівництвом і за наукової підтримки захищено 13 кандидатських дисертацій з актуальних питань фтизіатрії, клінічної алергології й імунології, а нині виконуються ще 2 докторські дисертаційні роботи. За результатами наукових досліджень С.В. Зайков опублікував понад 600 наукових праць, видав національний підручник з імунології, навчальний посібник із фтизіатрії для лікарів загальної практики – сімейної медицини, 5 монографій, 7 методичних рекомендацій, отримав 5 патентів і 3 авторські свідоцтва на винахід, створив більш як 25 раціоналізаторських пропозицій. Лише за останні 6 років за результатами наукових досліджень представлено понад 200 доповідей на вітчизняних, а також 4 усні та 6 постерних доповідей – на закордонних наукових форумах із проблем алергології та пульмонології. На посаді професора кафедри фтизіатрії і пульмонології С.В. Зайков займається діагностикою та лікуванням пацієнтів з алергічними захворюваннями, туберкульозом легень, неспецифічними хворобами органів дихання, імунодефіцитними станами з упровадженням нових методів. Ювіляр брав активну участь у створенні національних настанов і протоколів із лікування медикаментозної алергії, включаючи анафілаксію, бронхіальної астми.

Професор є членом ученої ради Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України, спеціалізованої вченої ради із захисту докторських і кандидатських дисертацій за фахом «Фтизіатрія» при інституті, а також спеціалізованої вченої ради із захисту докторських і кандидатських дисертацій за фахом «Внутрішні хвороби» при Національній медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. Сергій Вікторович входить до складу редколегії журналів «Астма та алергія», «Інфузія & Хіміотерапія», «Імунологія та алергологія: наука і практика», «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія». У 2019 р. був обраний президентом Асоціації алергологів України, де має можливість реалізувати ще й власні організаторські здібності.

За цим коротким переліком фактів приховується життя здібного та відданого своїй професії клініциста, вченого, педагога, організатора, прекрасної за душевними якостями людини. Сердечно вітаємо Сергія Вікторовича Зайкова з 60-річчям, зичимо йому міцного здоров'я, професійних успіхів, довгих років життя!

Колектив кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, колектив ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», редакційна колегія журналу «Інфузія & Хіміотерапія»

Вітаємо Людмилу Іванівну Конопкіну!

Свій ювілейний день народження 28 травня святкує завідувачка кафедри внутрішньої медицини 1 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (далі – ДЗ «ДМА»), доктор медичних наук, професор Людмила Іванівна Конопкіна.



Л.І. Конопкіна народилася в м. Біла Церква Київської області. У 1977 р. після здобуття середньої освіти вступила до Дніпропетровського медичного інституту. Закінчивши з відзнакою лікувальний факультет у 1983 р., вступила до клінічної ординатури кафедри внутрішніх хвороб № 3 (нині – кафедра внутрішньої медицини 1) і відтоді пов'язала свою професійну долю саме з нею. Шлях у професії виявився непростим: після закінчення клінічної ординатури працювала дільничним терапевтом, потім повернулася на кафедру на посаду старшого лаборанта, працюючи в різні роки за внутрішнім і зовнішнім сумісництвом: співробітником госпрозрахункової теми, лікарем приймального й ендокринологічного відділень міської лікарні № 9 м. Дніпропетровська, асистентом кафедри.

Із 1992 р. Людмила Іванівна – штатний асистент кафедри. У 1993 р. захистила кандидатську дисертацію на тему «Вільнорадикальне окислення ліпідів та його корекція при цукровому діабеті у вагітних». Із 1996 р. – доцент, а з 2010 р., після захисту докторської дисертації на тему «Хронічне обструктивне захворювання легень: роль запалення, діагностика та лікування», – професор кафедри. Із 2017 р. Л.І. Конопкіна обіймає посаду завідувачки кафедри внутрішньої медицини 1 ДЗ «ДМА».

Талановитий і досвідчений педагог, вона багато часу приділяє навчальній і навчально-методичній роботі. Викладає внутрішню медицину студентам, інтернам, проводить цикли тематичного вдосконалення для лікарів-слухачів із питань пульмонології. У 2005 р. згідно з результатами опитування випускників Людмила Іванівна була визнана найкращим лектором академії й нагороджена почесною грамотою. У 2017 р. нею на кафедрі була започаткована «Школа викладача».

За роботу, підготовлену Л.І. Конопкіною та представлену на Дев'ятій міжнародній виставці «Сучасні заклади освіти – 2018» у номінації «Упровадження інновацій у педагогічний процес для підвищення якості знань випускників», академія отримала відзнаку «Золота медаль», а автор була нагороджена почесною грамотою Національної академії педагогічних наук України та Міністерства освіти і науки України.

Людмила Іванівна – знаний науковець. Із 1984 по 1992 р. напрямом її наукової діяльності були проблеми ендокринології в акушерстві та гінекології, а з 1993 р. – питання пульмонології й коморбідності. Результати своїх наукових досліджень ювілярка доповідала на наукових форумах як національного, так і міжнародного рівня, в тому числі на щорічних конгресах Європейського респіраторного товариства (ERS). Двічі проходила наукове стажування в м.Зальцбург (Австрія) в рамках семінарів, організованих Австро-Американською фундацією.

Протягом 25 років Людмила Іванівна відповідала за наукову роботу кафедри. Із 2000 р. є співдослідником міжнародних багатоцентрових клінічних випробувань із пульмонології. У 2017 р. нею на кафедрі була започаткована «Школа молодого науковця». Під керівництвом Л.І. Конопкіної захищено три кандидатські дисертації й одна виконується.

Із 2001 р. – член ERS, протягом тривалого часу – член наукового Товариства фтизіатрів і пульмонологів України. Є автором понад 320 наукових і навчально-методичних праць, серед яких 15 посібників (у тому числі англійською мовою), 4 патенти України на корисну модель, 2 інформаційні листи, 2 галузеві нововведення, 2 раціоналізаторські пропозиції, 68 закордонних англомовних публікацій.

Одним із напрямів діяльності Л.І. Конопкіної завжди була лікувальна робота. За її плечима – безліч консультацій стаціонарних і амбулаторних хворих, співпраця з лікарями міста й області, розбір тяжких клінічних випадків, зокрема в рамках започаткованої нею 2017 р. «Школи клініциста».

Окрім того, ювілярка є головою проблемної комісії «Терапевтичні спеціальності» ДЗ «ДМА» з 2016 р., членом координаційної та вченої рад академії, вченої ради І медичного факультету ДЗ «ДМА» й апробаційної ради з кардіології при ДЗ «ДМА», керівником проєктної групи (гарантом освітньої програми) академії з 2017 р., керівником науково-педагогічного трудового колективу «Аванта», членом редакційних рад фахових журналів «Астма та алергія», «Інфузія & Хіміотерапія», «Медичні перспективи».

А ще для Людмили Іванівни надзвичайно важливою є виховна робота. ЇЇ надихають відвідування музеїв, театрів, художніх виставок разом зі студентами, лікарями-інтернами, аспірантами, клінічними ординаторами, співробітниками кафедри. Свій ювілей Л.І. Конопкіна зустрічає в розквіті сил і творчого натхнення. Тож бажаємо їй щастя, міцного здоров'я та нових звершень у її багатогранній і благородній праці.

Колектив кафедри внутрішньої медицини 1 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», колектив ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», редакційна колегія журналу «Інфузія & Хіміотерапія»