

«ЛІКИ УКРАЇНИ»

№ 4–5 (270–271) 2023

Науково-практичний журнал для лікарів та провізорів. Заснований у 1996 р.

Виходить 10 разів на рік

Головний редактор: Барна О. М.**Редакційна рада**

Бабак О. Я., Базилевич А. Я., Барна О. М., Бенца Т. М., Біловол О. М., Ветютнева Н. О., Вороненко Ю. В., Гойда Н. Г., Головач І. Ю., Господарський І. Я., Дуда О. К., Жарінов О. Й., Журавльова Л. В., Заболотний Д. І., Зіменковський Б. С., Зозуля І. С., Іванов Д. Д., Колесник Т. В., Кузнецова С. М., Лизогуб В. Г., Маньковський Б. М., Медведь В. І., Павлишин Г. А., Селюк М. М., Скибчик В. А., Тронько М. Д., Фадеєнко Г. Д., Феценко Ю. І., Целуйко В. Й., Шунько Є. Є., Ягенський А. В., Алієва Е. (Азербайджан), Гіоргадзе О. Р. (Грузія), Гольдман Р. (США), Давидович Н. (Канада), Данилкова Н. (США), Зіммет П. (Австралія), Круду Д. (Молдова), Сакалош В. (Італія), Сегал П. (Ізраїль), Сливка Ю. (США), Сміт П. (США), Хертоге Т. (Бельгія), Грехем Я. (Ірландія), Чатурведи А. (Індія)

Видається за наукової підтримки Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

Журнал «Ліки України» включений до міжнародних наукометричних та спеціалізованих баз даних: Index Copernicus (Польща), Google Scholar, Загальнодержавної реферативної бази даних «Україніка наукова», УРЖ «Джерело»

Журнал «Ліки України» є науковим фаховим виданням з медичних і фармацевтичних наук з 09.06.1999 р.

Рекомендовано Вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України

Передплатний індекс 40543

Засновник і видавець: ТОВ «Медікс Груп»

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ №20786-10586ПР від 13.06.2014 року, видане Міністерством юстиції України

Наклад 12 000 прим. Ціна договірна

Підписано до друку: 21.07.2023 р.

Адреса редакції та видавця: 03035, м. Київ, вул. Митрополита Василя Липківського, буд. 45, тел. (044) 246-09-60, 246-09-61
e-mail: info@health-medix.com, www.lu-journal.com.ua

Віддруковано в ТОВ «Друкарня «Літера»: 04119, Київ, вул. Сім'ї Хохлових, 8-А.

© – матеріал, що публікується на правах реклами.

Відповідальність за достовірність, зміст і орфографію рекламних матеріалів несе рекламодавець. Матеріали друкуються мовою оригіналу (українською, англійською).

Редакція не завжди поділяє думки авторів публікацій.

① – Інформація для лікарів та фармацевтів. Підлягає розповсюдженню на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Передрук або інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій, рекламних або інших матеріалів дозволено лише за письмової згоди редакції та з посиланням на джерело і дотриманням вимог законодавства.

Начальник видавничого відділу: Корост Я.

Випусковий редактор: Мотрук Д.

Дизайн і верстка: ТОВ «Медікс Груп»

Розповсюдження: ТОВ «Медікс Груп»

© «ЛІКИ УКРАЇНИ», 2023

© ТОВ «МЕДІКС Груп», 2023

Київ, ТОВ «Медікс Груп», 2023



«MEDICINES OF UKRAINE»

№ 4–5 (270–271) 2023

Scientific and practical journal for physicians and pharmacutists. Founded in 1996

Is published 10 times a year

Chief editor: Barna O. M.**Editorial Council**

Babak O. J., Basilevich A. Ya., Barna O. M., Bentsa T. M., Bilovol O. M., Vetitneva N. O., Voronenko Ju. V., Hoida N. H., Golovach I. Yu., Gospodarsky I. Ya., Duda O. K., Zharinov O. Y., Zhuravliova L. V., Zabolotnyi D. I., Zimenkovskyi B. S., Zozulia I. S., Ivanov D. D., Kolesnyk T.V., Kuznetsova S. M., Lyzogub V. G., Mankovskyi B. M., Medved V. I., Pavlyshyn G. A., Selyuk M. M., Skybchuk V. A., Tronko M. D., Fadiyenko H. D., Feschchenko Yu. I., Tseluiko V. J., Shapovalov V. V., Shunko Je. Je., Alieva E. (Azerbaijan), Giorgadze E. R. (Georgia), Robert Goldman (USA), Davydovych N. (Canada), Danylkova N. (USA), Paul Zimmet (Australia), Crudu D. (Moldova), Sakalosh V. (Italy), Segal P. (Israel), Slyvka Y. (USA), Smith P. (USA), Hertoge T. (Belgium), Ian Graham (Ireland), Anoop Chaturvedi (India)

Is published with the scientific assistance of P.L. Shupik National University of Health of Ukraine Ministry of health of Ukraine, O. O. Bogomolets National Medical University

The journal «Medicine of Ukraine» is included in the international scientometric and specialized databases: Index Copernicus (Poland), National referral database «Ukraine Science», URZH «Source»

«Medicine of Ukraine» journal is a scientific specialized publication of medical and pharmaceutical sciences since 09.06.1999

Is recommended by Scientific Council of P. L. Shupik University of Health of Ukraine Ministry of health of Ukraine

Prepay index 40543

Founder and publisher: LLC «Medix Group»**Certificate of state registration of a legal entity** KV №20786-10586PR of 13.06.2014 given by Ministry of Justice of Ukraine

Circulation 12 000 issues. Negotiated price

Date of going to print 21.07.2023

Editorial office and publisher address: 03035, # 45, Metropolitan Vasyl Lipkovsky, Kyiv. Tel.: (044) 246-09-60, 246-09-61

E-mail: info@health-medix.com. www.lu-journal.com.ua

Published in LLC«Drukarnia«Litera» 04119, 8-A Simyi Khohlovykh str., Kyiv

© – sponsored features

Advertiser is responsible for accuracy, content, and spelling of promotional material. Articles are published in the original language (Ukrainian, English). Editorial board does not always share the opinions of the authors of articles.

① – Information for physicians and pharmacists. Is to be distributed at specialized seminars, conferences and symposia on medical subjects. May not be reproduced in any form in whole or in part, including articles, illustrations, advertisements or other materials without express written permission from the editorial board, only with reference and compliance with legislation.

Head of the publications department: Ya. Korost**Production editor:** D. Motruk**Design and layout:** LLC «Medix Group»**Distribution:** LLC «Medix Group»

© «Medicines of Ukraine», 2023

© LLC «MEDIX Group», 2023

Зміст

СТАНДАРТИ ЛІКУВАННЯ

ГЛОБАЛЬНА ІНІЦІАТИВА З ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ КИШЕНЬКОВИЙ ДОВІДНИК З ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ХОЗЛ ПОСІБНИК ДЛЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ.....	5
--	---

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ, КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

СВОЄЧАСНЕ ЗАЛУЧЕННЯ РІЗНИХ ЕТАПІВ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ЯК НЕОБХІДНИЙ ФАКТОР УСПІШНОЇ РЕАЛІЗАЦІЇ ЛІКАРСЬКОЇ ДІЯЛЬНОСТІ (З РОЗГЛЯДОМ ВЛАСНИХ КЛІНІЧНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ ВИПАДКУ РАКУ ЯЄЧНИКА ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ) В. М. Рудіченко, І. П. Хоменко, В. І. Рейзін, О. І. Мащенко, Д. В. Рейзін, А. Л. Соколенко, В. В. Торпан.....	21
---	----

СИНДРОМ ЖОВТЯНИЦІ В ХІРУРГІЇ ТА ІНТЕНСИВНІЙ ТЕРАПІЇ І. М. Ячник, Н. П. Карпенко, О. В. Метленко, Р. В. Реготун, Є. Л. Маркін, Є. А. Лисенко.....	27
--	----

ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ

МЕХАНІЧНІ УСКЛАДНЕННЯ ІНФАРКТУ МІОКАРДА В. Й. Целуйко, Н. Є. Міщук, О. Е. Матюзок.....	35
---	----

ТЕСТОВІ ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ.....	44
---------------------------------------	----

ОФІЦІЙНІ СТОРІНКИ, НОВИНИ, КОМЕНТАРІ

ВІДПУСК ЛІКІВ ЗА ЕЛЕКТРОННИМ ТА ПАПЕРОВИМ РЕЦЕПТАМИ: НА ЗАМІТКУ ФАРМАЦЕВТАМ.....	46
---	----

СИНЕРГІЗМ ПРЕПАРАТІВ ДОПОМАГАЄ У БОРОТЬБІ ЗІ СТІЙКИМИ ПАТОГЕНАМИ.....	46
--	----

ЯК ЛІКУВАТИ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ: МОНОПРЕПАРАТОМ ЧИ КОМБІНАЦІЄЮ ПРЕПАРАТІВ?.....	47
--	----

ПРИСКОРИТИ ВВЕДЕННЯ В ДІЮ ЗАКОНУ «ПРО ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ» – НА ЧАСІ.....	47
---	----

ВООЗ РЕКОМЕНДУЄ ВІДМОВИТИСЯ ВІД ТРИВАЛОГО ВИКОРИСТАННЯ ПІДСОЛОДЖУВАЧІВ.....	48
--	----

ЗАКОН ПРО ЛЕГАЛІЗАЦІЮ ЛІКІВ НА ОСНОВІ КАНАБІСУ УХВАЛЕНО В ПЕРШОМУ ЧИТАННІ У ВЕРХОВНІЙ РАДІ УКРАЇНИ.....	48
---	----

Contents

STANDARDS OF CARE

GLOBAL INITIATIVE FOR THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE POCKET GUIDE TO DIAGNOSTICS, TREATMENT AND PREVENTION OF COPD A GUIDE FOR MEDICAL PROFESSIONALS.....	5
--	---

ORIGINAL RESEARCH, CLINICAL CASES

PARTICIPANCE IN TIME OF THE DIFFERENT STAGES OF MEDICAL HELP IS THE NECESSARY FACTOR FOR THE SUCCESS OF REALIZATION OF PRACTICAL MEDICAL ACTIVITY (WITH THE DESCRIPTION OF OWN OBSERVATIONS OF OVARIAN CANCER CLINICAL CASE AND ITS USING AT CLASSES IN STATE LANGUAGE AND IN ENGLISH) V. M. Rudichenko, I. P. Khomenko, V. I. Reizin, O. I. Mashchenko, D. V. Reizin, A. L. Sokolenko, V. V. Torpan.....	21
---	----

JAUNDICE SYNDROME IN SURGERY AND INTENSIVE CARE I. M. Yachnyk, N. P. Karpenko, O. V. Metlenko, R. V. Rehotun, E. L. Markin, E. A. Lysenko.....	27
--	----

CONTINUING MEDICAL EDUCATION (CME)

MECHANICAL COMPLICATIONS OF MYOCARDIAL INFARCTION V. Y. Tseluyko, N. Ye. Mishchuk, O. E. Matuzok.....	35
--	----

TEST TASKS FOR SELF-CONTROL.....	44
----------------------------------	----

OFFICIAL PAGES, NEWS, COMMENTS

ELECTRONIC DRUG DISPENSING AND PAPER PRESCRIPTIONS: FOR NOTE TO PHARMACISTS.....	46
---	----

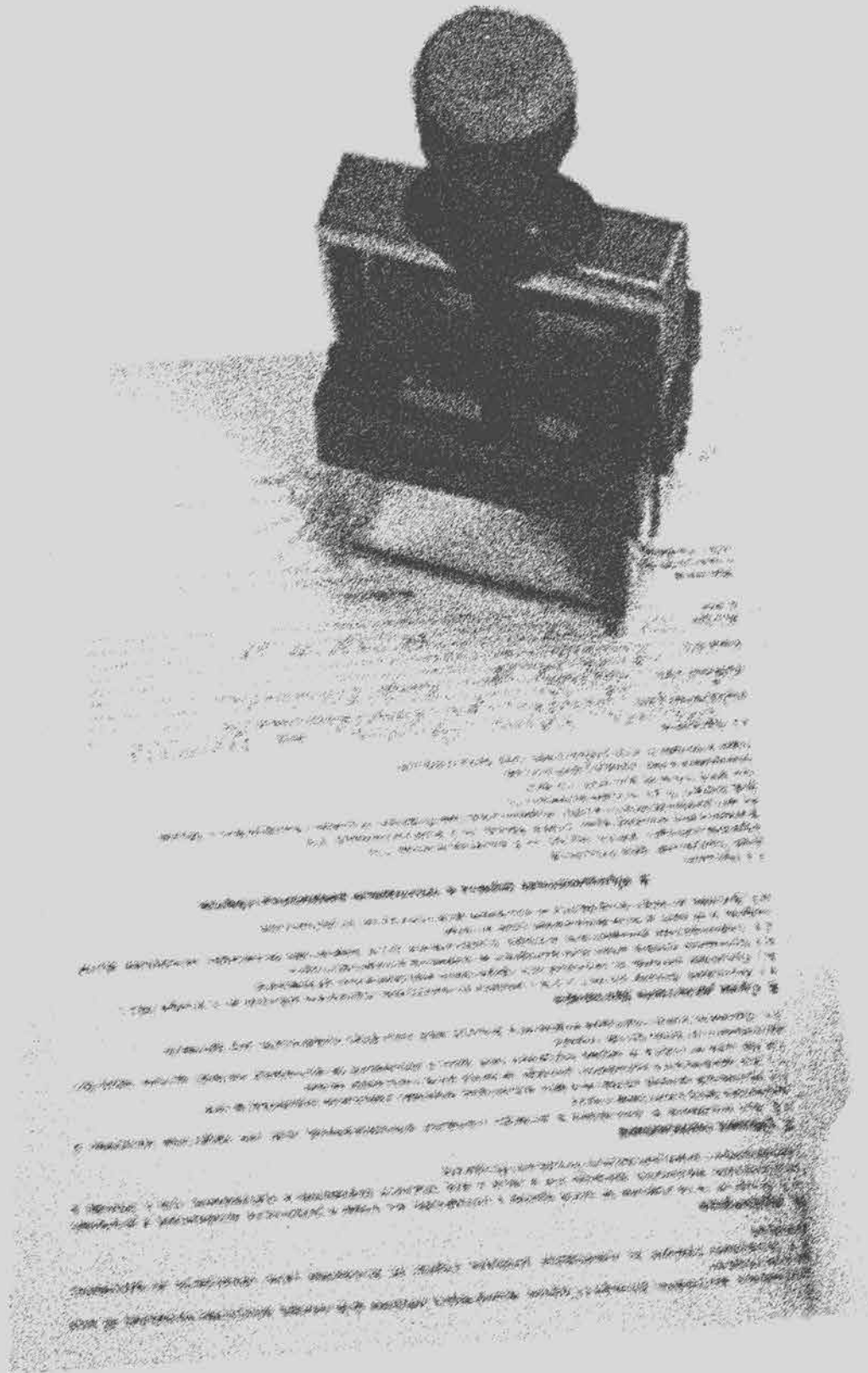
SYNERGISM OF DRUGS HELPS IN THE FIGHT AGAINST RESISTANT PATHOGENS.....	46
---	----

HOW TO TREAT HYPERTENSION: A SINGLE DRUG OR A COMBINATION OF DRUGS?.....	47
---	----

SPEED UP THE IMPLEMENTATION OF THE LAW «ABOUT MEDICINAL PRODUCTS» – ON TIME.....	47
---	----

WHO RECOMMENDS AGAINST IT FROM LONG-TERM USE OF SWEETENERS.....	48
--	----

LAW ON LEGALIZATION OF MEDICINES ON THE BASIS OF CANNABIS HAS BEEN ADOPTED IN THE FIRST READING IN THE VERKHOVNA RADA OF UKRAINE.....	48
---	----



Стандарти лікування

Глобальна ініціатива з лікування хронічного обструктивного захворювання легень

Кишеньковий довідник з діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ

Посібник для медичних працівників

Огляд рекомендацій GINA 2023 року (<https://ginasthma.org/>)

Вступ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з трьох головних причин смерті в усьому світі. 90 % випадків смерті від ХОЗЛ трапляються в країнах з низьким і середнім рівнем доходу (LMIC) [1, 2]. Понад 3 мільйони людей померли від ХОЗЛ у 2012 році, що становило 6 % від усіх смертей у світі. ХОЗЛ є важливою проблемою для системи охорони здоров'я, якій, однак, можна запобігти і яка піддається лікуванню.

ХОЗЛ є основною причиною хронічної захворюваності та смертності у світі; багато людей страждають від цієї хвороби роками і передчасно помирають від неї чи її ускладнень. Згідно з прогнозами очікується, що тягар ХОЗЛ буде збільшуватися протягом наступних десятиліть у зв'язку із подальшим впливом факторів ризику ХОЗЛ і старіння населення [3].

Цей кишеньковий посібник було розроблено на основі Глобальної стратегії діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ (Звіт за 2023 р.), метою якого є надання неупередженого огляду поточних доказів для оцінки, діагностики та лікування пацієнтів із ХОЗЛ, який може допомогти клініцистам. Обговорення ХОЗЛ та ведення пацієнтів з ХОЗЛ, рівні доказів і конкретні цитати з наукової літератури включені в цей документ, доступний за посиланням на www.goldcopd.org.

Що таке ХОЗЛ?

Ключові моменти:

Визначення

- Хронічне обструктивне захворювання легень – це гетерогенний стан легень, що характеризується наявністю хронічних респіраторних симптомів (задишка, кашель, виділення мокротиння з періодами загострення) через аномалії стану дихальних шляхів (бронхіт, бронхіоліт) та/або альвеол (емфізема), що викликають стійку, часто прогресуючу обструкцію повітряного потоку.

Причини та фактори ризику

- ХОЗЛ є результатом взаємодії генів (G) із середовищем (E), що відбувається протягом життя (T) особи (GETomics), і може призводити до пошкодження тканини легень та/або змінити процеси їх нормального розвитку/старіння.
- Основним фактором навколишнього середовища, що призводить до ХОЗЛ, є куріння тютюну та вдихання токсичних

частинки і газів від побутового та зовнішнього забруднення повітря. Також можливий вплив інших екологічних факторів і факторів хазяїна (включаючи аномальний розвиток легень і прискорене старіння легень).

- Найважливішим (хоча й рідкісним) генетичним фактором ризику ХОЗЛ, відомим на сьогодні, є мутація гена SERPINA1, які призводять до дефіциту α -1 антитрипсину. Є також ряд інших генетичних варіантів, що асоціюються зі зниженою функцією легень і ризиком розвитку ХОЗЛ, але їх індивідуальний ефект невеликий.

Діагностичні критерії

- У відповідному клінічному контексті (див. «Визначення» та «Причини та фактори ризику» вище), наявність не повністю зворотного обмеження повітряного потоку (тобто ОФВ1/ФЖЄЛ <0,7 після бронходилатації), виміряного за методом спірометрії, підтверджує діагноз ХОЗЛ.
- Деякі люди можуть мати респіраторні симптоми та/або структурні ураження легень (наприклад, емфізема) та/або фізіологічні відхилення (включаючи низький нормальний ОФВ1, затримку газу, гіперінфляцію, знижену дифузійну здатність легень та/або швидке зниження ОФВ1) без обструкції повітряного потоку (ОФВ1/ФЖЄЛ \geq 0,7 після бронходилатації). Такі стани визначаються як «перед-ХОЗЛ стани». Термін «PRISm» (порушення спірометрії при збереженому співвідношенні) був запропонований для визначення тих пацієнтів, що мають нормальне співвідношення, але не нормальні показники спірометрії. Суб'єкти з перед-ХОЗЛ станом або PRISm мають ризик розвитку обструкції повітряного потоку із часом, але вона розвивається не у всіх із них.

Клінічна картина

- Пацієнти з ХОЗЛ зазвичай скаржаться на задишку, обмеження фізичної активності та/або кашель із або без виділення мокротиння. У таких пацієнтів також можуть виникати гострі респіраторні події, що характеризуються посиленням проявів респіраторних симптомів, що називаються загостреннями, і які потребують специфічної профілактики та лікувальних заходів.
- Пацієнти з ХОЗЛ часто мають інші супутні захворювання, які впливають на їх клінічний стан і прогноз, а також потребують специфічного лікування. Ці супутні захворювання можуть імітувати та/або посилювати загострення ХОЗЛ.

Нові можливості

- ХОЗЛ є поширеною хворобою, якій можна запобігти та лікувати, але вона часто не діагностується або діагностується неправильно. Це в свою чергу призводить до того, що пацієнти не отримують лікування взагалі або отримують неправильне лікування. Правильна і рання діагностика ХОЗЛ може мати дуже значний вплив на громадське здоров'я.
- Усвідомлення факту, що фактори навколишнього середовища, окрім куріння, можуть сприяти розвитку ХОЗЛ, що ХОЗЛ може початися в ранньому віці і вражати молодих людей, а також що є передвісники захворювання (перед-ХОЗЛ, PRISm), відкриває нові можливості для його профілактики, ранньої діагностики та швидкого й відповідного терапевтичного втручання.

Діагностика та обстеження

Ключові моменти

- Діагноз ХОЗЛ слід розглядати у будь-якого пацієнта, який має задишку, хронічний кашель або виділення мокротиння, рецидивні інфекції нижніх дихальних шляхів та/або вплив факторів ризику захворювання в анамнезі. Однак обов'язковим критерієм для постановки діагнозу ХОЗЛ є наявність ОФВ1/ФЖЄЛ <0,7 після прийому бронходилататора при проведенні спонукальної спірометрії.
- Цілями початкової оцінки ХОЗЛ є визначення ступеня обструкції дихального потоку, вплив захворювання на стан здоров'я пацієнта та ризик майбутніх подій (наприклад, загострення, госпіталізація або смерть), для управління та коригування терапії.
- У пацієнтів із ХОЗЛ із персистентними симптомами після початкового лікування можуть бути доцільні додаткові клінічні обстеження, включаючи вимірювання об'єму легень, дифузійної здатності, тестування з фізичним навантаженням та/або візуалізація легень.
- У хворих на ХОЗЛ часто реєструються супутні хронічні захворювання (мультиморбідність), в т.ч серцево-судинні захворювання, дисфункція скелетних м'язів, метаболічний синдром, остеопороз, депресія, тривога та рак легень. Ці супутні захворювання слід активно шукати та лікувати належним чином, оскільки вони впливають на стан здоров'я, госпіталізацію та смертність пацієнтів, незалежно від тяжкості обструкції повітряного потоку внаслідок ХОЗЛ.

Діагноз

Діагноз ХОЗЛ слід запідозрити у будь-якого пацієнта, який має задишку, хронічний кашель або виділення мокротиння, та/або історію впливу факторів ризику захворювання (див. таблицю), однак обов'язковим критерієм для встановлення діагнозу ХОЗЛ є результат спонукальної спірометрії, яка демонструє наявність постбронходилататорного співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ <0,7 [4].

Клінічні прояви

Симптоми

Хронічна задишка є найхарактернішим симптомом ХОЗЛ. Кашель з виділенням мокротиння присутній у 30 % пацієнтів. Ці симптоми можуть змінюватися щодня [5] і можуть на багато років передувати розвитку обструкції повітряного потоку. Особи, особливо з факторами ризику ХОЗЛ, що мають такі симптоми, повинні бути обстежені для пошуку їх основної причини. Обструкція повітряного потоку також може бути без хронічної задишки та/або кашлю і виділення мокротиння й навпаки [6]. Хоча ХОЗЛ діагностується на основі обструкції повітряного потоку, на практиці рішення звернутися за медичною допомогою зазвичай визнача-

ється впливом симптомів на функціональні можливості пацієнта. Людина може звернутися за медичною допомогою або через хронічні респіраторні симптоми, або через гострий, транзиторний епізод загострення респіраторних симптомів.

Клінічні індикатори можливого ХОЗЛ

Розгляньте вірогідність наявності ХОЗЛ та здійсніть спірометрію, якщо є будь-які із цих симптомів:
(наведені ознаки не є діагностичними самі по собі, але наявність множинних ключових індикаторів підвищує вірогідність ХОЗЛ; в будь-якому випадку спірометрія необхідна для встановлення діагнозу ХОЗЛ)

Задишка	Прогресує з часом Погіршується при фізичних навантаженнях Постійна
Рецидивні хрипи	
Хронічний кашель	Може бути періодичним або непродуктивним
Рецидивні інфекції нижніх дихальних шляхів	
Вплив факторів ризику в анамнезі	Куріння тютюну (включно з популярними місцевими препаратами); вдихання диму при домашньому приготуванні їжі та опаленні житла; промисловий пил, випари, дим, гази та інші хімічні речовини; фактори організму хазяїна (наприклад, генетичні фактори, аномалії розвитку, низька вага при народженні, недоношеність, дитячі респіраторні інфекції тощо).

Хронічний кашель

Хронічний кашель часто є першим симптомом ХОЗЛ, однак пацієнти не надають йому значення, оскільки вважають його очікуваним наслідком куріння або впливу факторів забруднення навколишнього середовища. Спочатку кашель може бути періодичним, але згодом він виникає щодня, часто протягом всього дня. Хронічний кашель при ХОЗЛ може бути продуктивним або непродуктивним [7].

У деяких випадках може розвинути значна обструкція повітряного потоку без кашлю. Інші причини хронічного кашлю наведені в таблиці. Синкопе під час кашлю у пацієнтів з тяжким ХОЗЛ може виникнути через швидке збільшення внутрішньогрудного тиску при тривалих нападах кашлю. Напади кашлю також можуть спричинити переломи ребер, які інколи бувають безсимптомними.

Виділення мокротиння

У пацієнтів із ХОЗЛ під час кашлю зазвичай виділяється невелика кількість в'язкого мокротиння. Регулярне виділення мокротиння протягом трьох або більше місяців протягом двох послідовних років (за відсутності будь-яких інших причин, які можуть це пояснити) є класичним визначенням хронічного бронхіту [8], але це дещо умовне визначення, яке не відображає всього діапазону виділення мокротиння, яке виникає при ХОЗЛ (див. детальне обговорення у Звіті GOLD 2023, Розділ 1). Вироблення мокротиння часто важко оцінити, тому що пацієнти можуть ковтати його, а не відхаркувати, що є звичкою, яка значно залежить від культурних і статевих відмінностей. Крім того, виділення мокротиння може бути періодичним з періодами загострення, які чергуються з періодами ремісії [9] Пацієнти, у яких виділяється велика кількість мокротиння, можуть мати супутні бронхоектази [10, 11]. Наявність гнійного мокротиння відображає збільшення медіаторів запа-

лення [12, 13], його поява може свідчити про початок бактерійного загострення, хоча такий зв'язок є відносно слабким [13, 14].

Інші причини хронічного кашлю	
Інтраторакальні	Екстраторакальні
<ul style="list-style-type: none"> • Астма • Рак легень • Туберкульоз • Бронхоектази • Лівошлуночкова серцева недостатність • Інтерстиціальна хвороба • Муковісцидоз • Ідіопатичний кашель 	<ul style="list-style-type: none"> • Хронічний алергічний риніт • Синдром постназального стікання • Кашльовий синдром верхніх дихальних шляхів • Гастроєзофагеальний рефлюкс • Ятрогенний медикаментозний кашель (напр., інгібітори АПФ)

Хрипи і відчуття стиснення у грудях

Хрипи на вдиху та/або видиху (інспіраторні та експіраторні), а також відчуття стиснення у грудях є симптомами, які можуть змінюватися протягом кількох днів і, навіть, протягом одного дня. Також поширені інспіраторні та експіраторні хрипи можуть спостерігатися при аускультатції. Відчуття стиснення у грудній клітці часто виникає після фізичного навантаження, погано локалізується, має м'язовий характер і може виникати внаслідок ізометричного скорочення міжреберних м'язів. Відсутність хрипів або стиснення у грудях не виключає діагнозу ХОЗЛ, а також наявність цих симптомів не підтверджує діагноз астми.

Втомлюваність

Втомлюваність – це суб'єктивне відчуття втоми або виснаження, є одним із найпоширеніших і тривожних симптомів, які відчують люди з ХОЗЛ [15]. Пацієнти з ХОЗЛ описують свою втомлюваність як відчуття «загальної втоми», або як відчуття «вичерпання енергії» [16, 17]. Втомлюваність впливає на здатність пацієнта здійснювати повсякденну активність та на якість його життя.

Додаткові клінічні ознаки при тяжкому ступеню захворювання

Втрата ваги, втрата м'язової маси та анорексія є поширеними проблемами у пацієнтів із тяжким та дуже тяжким ХОЗЛ [18-20]. Ці прояви мають прогностичне значення [21, 22], а також можуть бути ознакою інших захворювань, таких як туберкульоз або рак легень, і тому завжди потребують додаткового дослідження. Набряк щиколоток може вказувати на наявність легеневого серця. Симптоми депресії та/або тривоги заслуговують на спеціальне обстеження під час збору анамнезу, оскільки вони є поширеними при ХОЗЛ [23], асоціюються з гіршим станом здоров'я, підвищеним ризиком загострень та екстреною госпіталізацією, але піддаються лікуванню [24].

Диференційний діагноз при ХОЗЛ

У деяких пацієнтів важко чітко відрізнити ХОЗЛ від астми за допомогою сучасних методів візуалізації та технік фізіологічного тестування, оскільки ці два стани мають спільні риси та клінічні прояви [25]. Більшість інших потенційних диференційних діагнозів легше відрізнити від ХОЗЛ (див. таблицю).

Історія хвороби

Детальна історія хвороби нового пацієнта, у якого підтверджене або підозрюється ХОЗЛ, повинна включати дані про:

Диференційний діагноз при ХОЗЛ	
Діагноз	Диференційні ознаки
ХОЗЛ	Симптоми прогресують повільно Куріння тютюну або вплив інших факторів ризику в анамнезі
Астма	Змінна обструкція дихальних шляхів Симптоми значно змінюються протягом днів Симптоми погіршуються вночі та зранку Наявність алергії, риніту та/або екземи Часто виникає у дітей Астма в сімейному анамнезі
Застійна серцева недостатність	Розширення меж серця та набряк легень при рентгенографії грудної порожнини Тестування легеневої функції свідчить про об'ємну рестрикцію, а не обструкцію повітряних шляхів
Бронхоектази	Велика кількість гнійного мокротиння Зв'язок з бактерійною інфекцією Бронхіальні розширення на рентгенограмі/КТ високої роздільної здатності
Туберкульоз	Починається в будь-якому віці Легеневий інфільтрат на рентгенограмі Мікробіологічне підтвердження Висока локальна розповсюдженість туберкульозу
Облітеруючий бронхіоліт	Може виникати у дітей Спостерігається після трансплантації легень або кісткового мозку Зони зниженої щільності при видиху на КТ високої роздільної здатності
Дифузний панбронхіоліт	Переважно спостерігається у пацієнтів з Азії Більшість пацієнтів чоловічої статі і не курять Майже всі пацієнти мають хронічний синусит На рентгенограмі/КТ високої роздільної здатності – маленькі дифузні центрилобулярні вузлуваті помутніння та гіперінфляція
Ці ознаки характерні для відповідних захворювань, але не є обов'язковими. Наприклад, у людини, яка ніколи не курила, може розвинути ХОЗЛ (особливо в країнах з низьким або середнім доходом, де інші фактори ризику можуть відігравати більш важливу роль, ніж куріння сигарет)	

- вплив на пацієнта факторів ризику, таких як куріння та вплив навколишнього середовища (вдома/на вулиці);
- анамнез життя в минулому, включаючи ранні життєві події (недоношеність, низька вага при народженні, куріння матері під час вагітності, пасивне куріння в дитинстві), астма, алергія, синусит або поліпи в носі; респіраторні інфекції в дитячому віці; ВІЛ-інфекція; туберкульоз;
- ХОЗЛ або інше хронічне респіраторне захворювання в сімейному анамнезі;
- схема розвитку симптомів: ХОЗЛ як правило розвивається у дорослому віці, і більшість пацієнтів усвідомлює розвиток підвищеної задишки, частіших або триваліших «зимових застуд» і деяких соціальних обмежень протягом кількох років до звернення за медичною допомогою;
- загострення або попередні госпіталізації з приводу респіраторних розладів в анамнезі. Пацієнти можуть знати про періодичне погіршення симптомів, навіть якщо ці епізоди не були ідентифіковані як загострення ХОЗЛ;
- наявність супутніх захворювань, таких як захворювання серця, остеопороз, захворювання опорно-рухового апарату, тривога, депресія та злоякісні новоутворення, які також можуть сприяти обмеженню активності;
- вплив захворювання на життя пацієнта, включаючи обмежен-

ня активності, пропуски роботи та економічні наслідки, вплив на сімейні розпорядки, почуття депресії або тривоги, благополуччя та сексуальну активність;

- соціальна та сімейна підтримка, доступна для пацієнта;
- можливості зменшення факторів ризику, особливо припинення куріння.

Спірометрія

Спонукальна спірометрія є найбільш відтворюваним і об'єктивним методом вимірювання обструкції повітряного потоку. Це неінвазивний, відтворюваний, дешевий і легкодоступний тест. Якісне спірометричне вимірювання можливе в будь-якій медичній установі і всі медичні працівники, які доглядають за хворими на ХОЗЛ, повинні мати доступ до спірометрії. Деякі з факторів, необхідних для отримання точних результатів тесту, підсумовані в таблиці [26, 27]. Незважаючи на високу чутливість, вимірювання пікової швидкості видиху не може надійно використовуватися як єдиний діагностичний тест через недостатню специфічність [8, 29].

Спірометричним критерієм обструкції повітряного потоку, обраним GOLD, залишається постбронходилататорне співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ <0,7. Цей критерій простий і не залежить від еталонних значень, оскільки він стосується змінних, вимірюваних в одній особі, а також використовувався в усіх клінічних випробуваннях, які формують доказову базу для рекомендацій з лікування. Слід зазначити, що використання фіксованого співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ (<0,7) для визначення обструкції повітряного потоку може призвести до гіпердіагностики ХОЗЛ у людей похилого віку [30, 31] та недостатньої діагностики у молодих людей [31], особливо при легкому ступеню захворювання, порівняно з використанням порогових величин на основі значень нижньої межі норми для ОФВ1/ФЖЄЛ.

Первинна оцінка

Після того, як діагноз ХОЗЛ було підтверджено спірометриєю, для того, щоб скерувати терапію, оцінка ХОЗЛ повинна бути сфо-

кусована на визначенні наступних чотирьох основних аспектів:

- ступінь обмеження повітряного потоку;
- характер і яскравість поточних симптомів;
- середні та тяжкі загострення в анамнезі;
- наявність та вид інших захворювань (мультиморбідність).

Ступінь обструкції повітряного потоку

За наявності співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ <0,7 оцінка ступеня обмеження повітряного потоку при ХОЗЛ (зверніть увагу, що це не завжди відповідає тяжкості захворювання) базується на постбронхолітичному значенні ОФВ1 (% еталонного значення). Для спрощення оцінки специфічні показники надані в таблиці.

GOLD: ступені прояву та тяжкості обструкції повітряного потоку при ХОЗЛ (згідно з показниками постбронхолітичного ОФВ1)

У пацієнтів з ХОЗЛ (ОФВ1/ФЖЄЛ <0,7)

GOLD1	Слабкий	ОФВ1 ≥ 80 % від очікуваного
GOLD2	Помірний	50 % ≤ ОФВ1 < 80 % від очікуваного
GOLD3	Тяжкий	30 % ≤ ОФВ1 < 50 % від очікуваного
GOLD4	Дуже тяжкий	ОФВ1 < 30 % від очікуваного

СИМПТОМИ

Оскільки є лише слабка кореляція між тяжкістю обструкції повітряного потоку (таблиця) та симптомами, які відчуває пацієнт або ступенем погіршення стану його здоров'я [32, 33], необхідна формальна оцінка симптомів за допомогою валідованих опитувальників.

Опитувальник із задишки: модифікована шкала задишки ради медичних досліджень (mMRC)

Шкала mMRC була першим опитувальником, розробленим для вимірювання задишки, яка є ключовим симптомом у багатьох пацієнтів із ХОЗЛ, хоча часто не розпізнається [34] (таблиця). Слід зазначити, що бал mMRC добре співвідноситься з іншими багато-

Рекомендації зі здійснення спірометрії

Підготовка	<ul style="list-style-type: none"> • Спірометр повинен забезпечувати можливість отримати друковані результати дослідження або зображення експіраторної кривої на цифровому дисплеї для оцінки технічних помилок при обстеженні, або ж він повинен надавати автоматичні підказки для ідентифікації незадовільного тесту і його причин. • Людина, що здійснює тест, повинна пройти відповідне навчання для оцінки оптимальних техніки і якості дослідження. • Від пацієнта вимагається максимальне зусилля під час дослідження з метою уникнення недооцінки показників і об'ємів і, як наслідок, помилок при діагностиці і лікуванні.
Проведення тесту	<ul style="list-style-type: none"> • Спірометрію слід здійснювати згідно з національними та/або міжнародними рекомендаціями. • Експіраторні об'єми і часові проміжки повинні бути чіткими і не містити помилок. • Пауза між вдихом і видихом повинна бути менша за 1 секунду. • Запис повинен тривати достатньо довго для досягнення фази плато. Цей час може становити більше 15 секунд у випадках тяжкого ступеня хвороби. • ФЖЄЛ та ОФВ1 повинні реєструватися як найбільші значення, отримані з трьох, технічно задовільних, кривих, а також величини ФЖЄЛ та ОФВ1 в цих трьох кривих повинні різнитися не менше ніж на 5 % або 150 мл, залежно від того, що більше. • Співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ повинно бути оцінене на базі результатів технічно придатного вимірювання із найбільшою сумою ФЖЄЛ та ОФВ1.
Бронходилатація	<ul style="list-style-type: none"> • Можливі протоколи дозування: 400 мкг бета2-агоністу короткої дії, 160 мкг антихолінергічного препарату короткої дії, або комбінація цих двох препаратів; вимірювання ОФВ1 слід здійснювати через 10-15 хвилин після прийому бета2-агоністу короткої дії, або через 30-45 хвилин після прийому антихолінергічного препарату короткої дії або комбінації цих двох класів препаратів. • Пацієнти, які вже отримують бронходилататори, і яким призначено спірометрію з метою моніторингу, не повинні припиняти лікування для спірометрії.
Оцінка	<ul style="list-style-type: none"> • Результати вимірювань оцінюються шляхом порівняння результатів з відповідними еталонними значеннями, залежно від віку, росту, статі та раси. • Наявність співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ <0,7 після прийому бронходилататорів підтверджує наявність неповністю зворотної обструкції повітряного потоку.

Модифікована шкала задишки за MRC

Поставте відмітку в клітинці, яка відповідає Вашому стану (необхідно обрати одну клітинку) Ступені 0-4				
mMRC Ступінь 0	mMRC Ступінь 1	mMRC Ступінь 2	mMRC Ступінь 3	mMRC Ступінь 4
Задишка виникає тільки при значному фізичному навантаженні	Задишка виникає при поспішній ході по рівній поверхні або при звичайній ходьбі вгору по схилу	Я ходжу повільніше, ніж інші люди такого ж віку по прямій площині внаслідок задишки, або я вимушений зупинятися, щоб вирівняти дихання при ходьбі в своєму темпі по рівній площині	Я зупиняюсь, щоб відновити дихання після ходьби на дистанцію приблизно 100 метрів або через кілька хвилин ходьби по рівній поверхні	Задишка надто сильна, тому я не можу вийти з дому, або задишка виникає при вдяганні чи роздяганні

вимірними засобами дослідження стану здоров'я [35] і прогнозує майбутній ризик смертності [36, 37].

Оцінка CATm

Для кожного пункту нижче поставте оцінку, яка найбільше відповідає вашому стану зараз. Обирайте тільки одну відповідь на кожне питання			
Приклад: я почувуюсь дуже щасливим	0 1 2 3 4 5	Я дуже сумний	Бали
Я ніколи не кашляю	0 1 2 3 4 5	Я постійно кашляю	
Я ніколи не відчуваю стиснення в грудній клітці	0 1 2 3 4 5	Мої груди заповнені мокротинням	
Я не відчуваю задишки, коли йду вгору	0 1 2 3 4 5	Моя грудна клітка дуже стиснена	
Я не відчуваю обмежень, коли роблю домашні справи	0 1 2 3 4 5	Я відчуваю сильну задишку, коли йду вгору або піднімаюсь на один поверх сходами	
Я почувуюсь впевненим, коли виходжу з дому, незважаючи на моє захворювання легень	0 1 2 3 4 5	Я почувуюсь зовсім невпевненим, коли виходжу з дому через стан моїх легень	
Я міцно сплю	0 1 2 3 4 5	Я сплю неміцно через стан моїх легень	
Я маю багато енергії	0 1 2 3 4 5	Я зовсім не маю енергії	
			Сума балів:

Багатовимірні опитувальники

У наш час визнано, що ХОЗЛ впливає на пацієнтів не тільки через задишку [38]. Саме тому були впроваджені багатовимірні опитувальники. Найповніші анкети щодо стану здоров'я при певних захворюваннях, такі як хронічний респіраторний опитувальник (Chronic Respiratory questionnaire, CRQ) [39] і респіраторний опитувальник Святого Георгія (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) [40] є важливими дослідницькими інструментами, але вони надто складні для використання в рутинній практиці. Коротші комплексні інструменти, такі як тест оцінки ХОЗЛ (COPD Assessment Test, CAT™) і опитувальник з контролю ХОЗЛ (The COPD Control questionnaire, CCQ©) були розроблені для використання і успішно застосовуються в клінічній практиці.

CAT™† — це анкета з 8 пунктів для оцінки стану здоров'я пацієнтів із ХОЗЛ (рисунок) [41]. Вона була розроблена для засто-

сування у всьому світі, а валідовані переклади її доступні багатьма мовами. Оцінка стану пацієнта коливається від 0 до 40, дуже тісно корелює з SGRQ. Шкала була широко задокументована в численних публікаціях [42].

SGRQ є найчастіше використовуваним комплексним показником; рівень балів <25 є рідкісним при діагностованому ХОЗЛ у пацієнтів [43], рівень балів ≥25 дуже рідко трапляється у здорових людей [44, 45]. Тому рекомендується використовувати рівень балів яскравості симптомів, еквівалентний балу SGRQ ≥25 як поріг для призначення регулярного лікування симптомів, включаючи задишку, особливо тому, що це відповідає діапазону тяжкості, яка буває у пацієнтів, набраних у дослідження, які надали доказову базу для рекомендації щодо лікування. Еквівалентною точкою зрізу для CAT™ є 10 [46]. Неможливо розрахувати еквівалентний показник mMRC, оскільки проста гранична точка задишки не може порівнюватися із комплексною точкою зрізу оцінки симптомів. Більшість пацієнтів із SGRQ ≥25 матиме mMRC ≥1; однак пацієнти з mMRC <1 також можуть мати низку інших симптомів ХОЗЛ [47]. З цієї причини до використання рекомендується комплексна оцінка симптомів. Однак, оскільки використання mMRC повсюдно поширене, показник mMRC ≥2 все ще включено як порогове значення для відокремлення «меншої задишки» від «більшої задишки». Тим не менше, користувачів шкали попереджають про необхідність оцінки інших симптомів [47].

Комбінована початкова оцінка ХОЗЛ

У 2011 році GOLD запропонував перейти від простої спірометричної системи класифікації для оцінки тяжкості захворювання та лікування до комбінованої стратегії оцінки на основі рівня симптомів (mMRC або CAT™), ступеня обмеження повітряного потоку (1-4 класи GOLD) і частоти попередніх загострень. Ця класифікація була запропонована як настанова для призначення початкового фармакологічного лікування. Головним кроком вперед, досягнутим цією комбінованою стратегією оцінювання, було взяття до уваги даних про стан пацієнтів і події, про які пацієнти повідомляють, і підкреслення важливості профілактики загострень при лікуванні ХОЗЛ. Початкова версія комбінованої оцінки базувалась на аналізі ступеня обструкції повітряного потоку (GOLD класи 1-4) і частоти попередніх загострень для оцінки ризику загострення ХОЗЛ. Ступінь обструкції повітряного потоку згодом було виключено з цієї комбінованої схеми оцінки з урахуванням її низької точності на індивідуальному рівні (порівняно з популяційним) для прогнозування результатів і стимулювання рішень стосовно лікування, що ускладнювало використання цієї класифікації клініцистами [33, 48-50]. Тепер у документі 2023 року GOLD пропонує подальшу еволюцію комбінованого інструменту оцінювання ABCD,

який визнає клінічну значущість загострень, незалежно від рівня симптомів у пацієнта. Нова пропозиція представлена на рисунку. Групи А і В залишилися без змін, але групи С і D тепер об'єднані в одну групу, позначену «Е», щоб підкреслити клінічну значущість загострень. Однак такий підхід повинен бути досліджений і затверджений відповідними клінічними випробуваннями.



Докази на підтримку профілактики і підтримувальної терапії

Ключові моменти:

- відмова від куріння є ключовим моментом. Нікотинозамісна та фармакотерапія надійно підвищують показники відмови від куріння в довгостроковій перспективі. Законодавча заборона куріння та консультування, що надається медичними професіоналами, покращує рівень припинення куріння;
- немає доказів на підтримку ефективності та безпеки електронних сигарет як засобу відмови від куріння на даний момент;
- медикаментозна терапія може зменшити симптоми ХОЗЛ, зменшити частоту та тяжкість загострень, покращити загальний стан здоров'я та переносність фізичних навантажень. Деякі дані свідчать про сприятливий вплив на рівні зниження функції легень і смертність;
- кожна схема медикаментозного лікування має бути індивідуальною та повинна керуватися тяжкістю симптомів захворювання, ризиком загострень, побічними ефектами, супутніми захворюваннями, доступністю і вартістю ліків, а також враховувати реакцію пацієнта на лікування, переваги та здатність використовувати різні пристрої для доставки ліків;
- потрібно перевіряти техніку виконання інгаляції пацієнтом;
- вакцини проти COVID-19 є високоефективними проти SARS-CoV-2-інфекції, тому людям із ХОЗЛ слід вакцинуватися проти COVID-19 відповідно до національних рекомендацій;
- вакцинація проти грипу знижує захворюваність на інфекції нижніх дихальних шляхів;
- пневмококова вакцинація знижує захворюваність на інфекції нижніх дихальних шляхів;
- ЦКЗ рекомендує вакцинувати АКДП-м (Tdap) (dTaP/dTPa; кашлюк, правець і дифтерія) пацієнтів із ХОЗЛ, які не були

- щеплені в підлітковому віці, а також планове використання вакцини проти оперізувального герпесу в усіх хворих на ХОЗЛ;
- легенева реабілітація з її основними компонентами, включаючи фізичні вправи в поєднанні з інформуваннями пацієнтів про хворобу, покращує їх фізичні можливості, полегшує симптоми та підвищує якість життя при усіх ступенях тяжкості ХОЗЛ;
- у пацієнтів із тяжкою хронічною гіпоксемією у спокої (PaO₂ ≤55 мм рт. ст. або <60 мм рт. ст., за наявності легеневого серця або вторинної поліцитемії), тривала киснева терапія покращує виживання;
- у пацієнтів зі стабільним ХОЗЛ і помірною десатурацією у стані спокою чи після фізичних навантажень, довгострокове лікування киснем не повинно призначатися в плановому порядку. Однак при оцінці потреби пацієнта в додатковому кисні необхідно враховувати індивідуальні особливості;
- у пацієнтів з тяжкою хронічною гіперкапнією та госпіталізацією з приводу гострої дихальної недостатності в анамнезі, довготривала неінвазивна вентиляція може знизити смертність і запобігти повторній госпіталізації;
- в окремих пацієнтів із прогресуючою емфіземою, резистентною до оптимізованого медикаментозного лікування, може бути корисним застосування хірургічного або бронхоскопічного інтервенційного лікування;
- паліативні підходи ефективні для контролю симптомів ХОЗЛ на пізніх стадіях.

Відмова від куріння

Значна частка людей з ХОЗЛ продовжує курити, незважаючи на те, що вони знають про свою хворобу (приблизно 40% хворих на ХОЗЛ є курцями), така поведінка негативно впливає на прогноз і прогресування захворювання [51]. Відмова від куріння має найбільший вплив на природний перебіг ХОЗЛ. Якщо докласти достатньо дієвих зусиль, ресурсів і часу для припинення куріння, можна досягти довгострокового показника успішності припинення куріння на рівні 25% [52]. Крім індивідуальних підходів до припинення куріння, ефективна також законодавча заборона куріння, що сприяє підвищенню рівня припинення куріння та зменшенню шкоди від вторинного куріння [53].

Вакцинація

Пацієнти з ХОЗЛ повинні отримати всі рекомендовані щеплення згідно з відповідними місцевими рекомендаціями.

Вакцинація при стабільному перебігу ХОЗЛ

- Вакцинація проти грипу рекомендована пацієнтам з ХОЗЛ (рівень доказовості B)
- ВООЗ та ЦКЗ (Центр контролю захворювань і профілактики, CDC) рекомендують вакцинацію проти SARS-CoV-2 (COVID-19) пацієнтам з ХОЗЛ (рівень доказовості B)
- ЦКЗ рекомендує введення однієї дози 20-валентної пневмококової кон'югованої вакцини (PCV20); або однієї дози 15-валентної пневмококової кон'югованої вакцини (PCV15) з наступним введенням 23-валентної пневмококової полісахаридної вакцини (PPSV23) пацієнтам із ХОЗЛ (рівень доказовості B)
- Вакцинація проти пневмококової інфекції знижує частоту негоспітальних пневмоній та загострень у пацієнтів з ХОЗЛ (рівень доказовості B)
- ЦКЗ рекомендує вакцинацію АКДП-м (Tdap) (dTaP/dTPa) пацієнтам з ХОЗЛ, які не були щеплені в підлітковому віці (рівень доказовості B), а також вакцинацію проти Herpes Zoster у хворих на ХОЗЛ, старших 50 років (рівень доказовості B).

Медикаментозне лікування при стабільному ХОЗЛ

Огляд препаратів

Медикаментозна терапія ХОЗЛ застосовується для зменшення симптомів, частоти та тяжкості загострень, а також з метою покращення переносності фізичних навантажень і загального стану здоров'я. Окремі клінічні випробування не були достатньо переконливими щодо можливості фармакотерапії зменшувати швидкість зниження ОФВ1 [54-58]. Однак систематичний огляд, що поєднує дані з 9 дослідженнями, продемонстрував зменшення швидкості зниження ОФВ1 на 5,0 мл/рік у групах активного лікування, порівняно з групами плацебо [59]. Різниця між групами лікування, що отримували бронходилататори тривалої дії, і групами

плацебо становила 4,9 мл/рік. Різниця між групами лікування, що отримували інгаляційний кортикостероїд і групами плацебо становила 7,3 мл/рік. Хоча ми повинні знати про потенційну користь фармакотерапії у зменшенні швидкості зниження функції легень, необхідні подальші дослідження для визначення груп пацієнтів, що можуть отримати найбільшу користь від терапії.

Класи препаратів, які зазвичай використовуються для лікування ХОЗЛ, наведені в таблиці. Вибір у кожному класі залежить від доступності і вартості препарату, а також від балансу клінічної ефективності і побічних ефектів. Кожен режим лікування необхідно індивідуалізувати, тому що співвідношення між тяжкістю симптомів, обструкцією повітряного потоку та тяжкістю загострень можуть відрізнятися у різних пацієнтів. ВООЗ визначила мінімальний набір заходів для лікування стабільного ХОЗЛ у закладах первинної медичної допомоги [60].

Препарати, що часто застосовуються при підтримувальній терапії ХОЗЛ*

Генерична назва препарату	Тип інгалятора**	Спосіб доставки			Тривалість дії
		Небулайзер	Пероральний	Ін'єкційний	
Бета2-агоністи					
Короткої дії (SABA)					
Фенотерол	MDI	x	Таблетки, сироп		4-6 годин
Левалбутерол	MDI	x			6-8 годин
Сальбутамол (альбутерол)	MDI та DPI	x	Таблетки, сироп, таблетки з уповільненим вивільненням	x	4-6 годин (12 годин таблетки повільного вивільнення)
Тербуталін	DPI		Таблетка	x	4-6 годин
Довготривалої дії (LABA)					
Арформотерол		x			12 годин
Формотерол	DPI	x			12 годин
Індакатерол	DPI				24 години
Олодатерол	SMI				24 години
Сальметерол	MDI та DPI				12 годин
Антихолінергічні препарати					
Короткої дії (SAMA)					
Іпратропіум бромід	MDI	x			6-8 годин
Охситропіум бромід	MDI				7-9 годин
Довготривалої дії (LAMA)					
Аклідініум бромід	DPI	x			MDI 12 годин
Глукопірроніум бромід	DPI		Розчин	x	12-24 годин
Тіотропіум	DPI, SMI, MDI				24 години
Умеклідін	DPI				24 години
Глікопірролат		x			12 годин
Ревефенацин		x			24 години
Комбінація бета2-агоніст + антихолінергічний препарат короткої дії (SABA+SAMA)					
Фенотерол/іпратропіум	SMI	x			6-8 годин
Сальбутамол/іпратропіум	SMI, DPI	x			6-8 годин
Комбінація бета2-агоніст + антихолінергічний препарат тривалої дії (LABA+LAMA)					
Формотерол/аклідініум	DPI				12 годин
Формотерол/глікопірроніум	MDI				12 годин
Індакатерол/глікопірроніум	DPI				12-24 годин

Препарати, що часто застосовуються при підтримувальній терапії ХОЗЛ*					
Генерична назва препарату	Тип інгалятора**	Спосіб доставки			Тривалість дії
		Небулайзер	Пероральний	Ін'єкційний	
Вілантерол/умеклідін	DPI				24 години
Олодатеол/тіотропіум	SMI				24 години
Метилксантини					
Амінофілін			Розчин	x	Різна, до 24 годин
Теофілін (SR)			Таблетки	x	Різна, до 24 годин
Комбінація бета2-агоніста тривалої дії та кортикостероїду в одному інгаляторі (LABA+ІКС)					
Формотерол/беклометазон	MDI, DPI				12 годин
Формотерол/будесонід	MDI, DPI				12 годин
Формотерол/мометазон	MDI				12 годин
Сальметерол/флутиказону пропіонат	MDI, DPI				12 годин
Вілантерол/флутиказону фураат	DPI				24 години
Потрійна комбінація в одному пристрої (LABA+LAMA+ІКС)					
Флутиказон/умеклідін/вілантерол	DPI				24 години
Беклометазон/формотерол/глікопірроніум	MDR, DPI				12 годин
Будесонід/формотерол/глікопірролат	MDI				12 годин
Інгібітори фосфодіестерази-4					
Рофлуміласт			Таблетки		24 години
Муколітики					
Ердостеїн			Таблетки		12 годин
Карбоцистеїн***			Таблетки		
N-ацетилцистеїн***			Таблетки		

*Не всі препарати доступні в деяких країнах. У певних країнах можуть бути доступні інші речовини і дозування. **MDI – metered-dose inhaler, дозований інгалятор, DPI – dry-powder inhaler, порошковий інгалятор, SMI – soft-mist inhaler, інгалятор тонкого туману. ***Режими дозування ще обговорюються. Глікопірролат та глікопірроніум є однаковою речовиною.

Бронхолітики (бронходилататори)

Бронходилататори – це препарати, які підвищують ОФВ1 та/або змінюють інші спірометричні параметри. Вони діють, змінюючи тонус гладкої мускулатури дихальних шляхів, при цьому покращення потоку видиху виникає внаслідок розширення дихальних шляхів, а не зміни еластичної віддачі легень. Бронходилататори зменшують динамічну гіперінфляцію у спокої та під час фізичних вправ [61, 62], а також покращують переносність фізичних навантажень. Ступінь цих змін, особливо у хворих із тяжким та дуже тяжким ХОЗЛ, нелегко передбачити за покращенням ОФВ1, вимірюваного в стані спокою [63, 64].

Криві дози бронхолітика – реакція (зміна ОФВ1) є відносно плоскими для всіх класів бронходилататорів [65-71]. Підвищення дози бета2-агоніста, або антихолінергічного препарату на порядок, особливо при застосуванні небулайзера, мабуть забезпечує суб'єктивний ефект при гострих епізодах [72], але не обов'язково допомагає при стабільному захворюванні [73]. Бронходилататори при ХОЗЛ найчастіше призначаються регулярно, щоб зменшити прояви симптомів, або запобігти їм. Токсичність препаратів також залежить від дози. Зазвичай не рекомендується використовувати бронходилататори короткої дії на регулярній основі.

Бета2-агоністи

Основний ефект бета2-агоністів полягає у розслабленні гладкої мускулатури дихальних шляхів через стимуляцію бета2-адренергічних рецепторів, що підвищує рівень циклічного АМФ і викликає функціональний антагонізм до бронхоконстрикції. Є бета2-агоністи короткої (SABA) та тривалої дії (LABA). Ефект SABA зазвичай зникає протягом 4-6 годин [67, 68]. Застосування SABA регулярно та за потреби покращує ОФВ1 і симптоми [74]. LABA мають тривалість дії 12 або більше годин і не виключають додаткову користь від використання SABA за потреби [75].

Формотерол і сальметерол – це бронхолітики тривалої дії, що застосовуються двічі на день і значно покращують ОФВ1 і об'єм легень, зменшують задишку, покращують загальний стан пацієнта, зменшують частоту загострень і кількість госпіталізацій [76], але не впливають на смертність або швидкість зниження функції легень.

Індакатерол – це бронхолітик тривалої дії з прийомом один раз на добу, який зменшує задишку [77, 78], покращує загальний стан [78] і зменшує частоту загострень [78]. У деяких пацієнтів після інгаляції індакатеролу виникає кашель.

Оладатерол і вілантерол також є бронхолітиками тривалої дії з прийомом один раз на добу, які покращують функцію легень і симптоми [79, 80].

Побічні ефекти

Стимуляція бета2-адренорецепторів може спричинити синусову тахікардію у стані спокою та потенційно спровокувати порушення серцевого ритму у чутливих пацієнтів.

У деяких пацієнтів похилого віку, які отримували вищі дози бета2-агоністів, незалежно від шляху їх введення, спостерігається збільшення соматичного тремору.

У деяких випадках спостерігається гіпокаліємія, особливо коли лікування поєднується з тiazидними діуретиками [81]. Також може збільшитися споживання кисню в умовах спокою у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю [82]. Однак ці метаболічні ефекти зменшуються з часом.

Помірне зниження парціального тиску кисню (PaO_2) може виникати після прийому як SABA, так і LABAs [83], але клінічне значення цих змін не підтверджене.

Незважаючи на попередні занепокоєння щодо використання бета2-агоністів при лікуванні астми, немає підтвердженого зв'язку між застосуванням бета2-агоністів і втратою функції легень або збільшенням рівня смертності при ХОЗЛ [76, 84, 85].

Антимускаринові препарати

Антимускаринові препарати блокують бронхоконстрикторну дію ацетилхоліну на мускаринові рецептори M3 гладкої мускулатури дихальних шляхів [86]. Антимускаринові препарати короткої дії (SAMA), а саме іпратропіум і окситропіум, також блокують гальмівний нейрональний рецептор M2, який потенційно може спричинити загальну бронхоконстрикцію [87].

Мускаринові антагоністи тривалої дії (LAMA), такі як тіотропіум, аклідінін, глікопіроніум бромід (також відомий як глікопіролат) і умеклідініум демонструють тривале зв'язування з мускариновими рецепторами M3 із швидшою дисоціацією з M2-мускариновими рецепторами, таким чином подовжуючи тривалість бронходилататорного ефекту [86].

За результатами систематичного огляду рандомізованих контрольованих досліджень було зроблено висновок, що іпратропіум (мускариновий антагоніст короткої дії) продемонстрував деякі переваги, порівняно з бета2-агоністом короткої дії, з точки зору функції легень, загального стану здоров'я пацієнтів та їх потреби в прийомі пероральних стероїдів [88].

Препарати LAMA відрізняються за частотою прийому. Одні застосовуються один раз на день (тіотропіум і умеклідініум), інші – двічі на день (аклідініум), а деякі схвалені для прийому один раз на добу в деяких країнах і двічі на добу в інших (глікопіролат) [86, 89].

Лікування за допомогою LAMA покращує симптоми, включаючи кашель і мокротиння, а також загальний стан здоров'я [86, 90, 91]. Ці препарати також покращують ефективність легеневої реабілітації [92, 93] і зменшують частоту загострень та пов'язаних з ними госпіталізацій [90]. Клінічні випробування показали більший вплив на частоту загострень саме LAMA (тіотропіум), порівняно з лікуванням LABA [94, 95].

Побічні ефекти

Інгаляційні антихолінергічні препарати погано всмоктуються, що обмежує неприємні системні ефекти, які спостерігаються при прийомі атропіну [86, 96]. Широке використання цього класу препаратів у широкому діапазоні доз і клінічних умов довело їх безпечність. Основним побічним ефектом є сухість у роті [87, 97]. Хоча інколи повідомлялось про деякі порушення сечовипускання, немає даних, які підтверджують справжній причинно-наслідковий зв'язок [98].

Деякі пацієнти, які використовують іпратропіум, повідомляють про гіркий, металевий смак у роті.

Було зафіксоване несподіване невелике збільшення частоти серцево-судинних подій у пацієнтів з ХОЗЛ, які регулярно отримували іпратропіум бромід [99, 100].

У великому тривалому клінічному дослідженні за участю пацієнтів з ХОЗЛ тіотропіум додавали до інших стандартних схем лікування. Така терапія не мала впливу на серцево-судинний ризик [58]. Хоча спочатку були певні побоювання щодо безпеки доставки тіотропіуму через інгалятор Respimat® [101], результати великого дослідження не виявили різниці у смертності або частоті загострень при порівнянні застосування тіотропіуму в інгаляторі сухого порошку та в інгаляторі Respimat® [102].

Для інших LAMA є менше даних про безпеку, але рівень антихолінергічних побічних ефектів для препаратів цього класу вважається низьким і загалом схожим.

Вдихання розчинів препаратів через лицеву маску може спровокувати гостру глаукому, ймовірно, як прямий результат контакту між розчином і оком [103–105].

Метилксантини

Досі точаться суперечки про точні ефекти і механізми впливу похідних ксантину. Вони можуть діяти як неселективні інгібітори фосфодіестерази, але одночасно можуть здійснювати ряд небронхолітичних впливів, значення яких суперечливі [106–108]. Дані про тривалість дії звичайних або, навіть, повільно вивільнюваних препаратів ксантину недостатні при ХОЗЛ.

Теофілін, найчастіше використовуваний метилксантин, метаболізується оксидазами цитохрому P450 зі змішаними функціями. Кліренс препарату знижується з віком. Багато інших фізіологічних змінних і ліків змінюють метаболізм теофіліну.

Повідомлялося про посилення функції дихальних м'язів у пацієнтів, які отримували метилксантини [106], але залишається неясним чи це є наслідком зменшення уловлювання газу чи прямим впливом на дихальну скелетну мускулатуру.

Усі дослідження, які показали ефективність теофіліну при ХОЗЛ, здійснювалися з препаратами уповільненого вивільнення. Є докази помірного бронходилататорного ефекту, порівняно з плацебо при стабільному ХОЗЛ [109]. Додавання теофіліну до сальметеролу приводить до значнішого покращення ОФВ1 і зменшення задишки, ніж при застосуванні одного сальметеролу [110, 111].

Більш ранні дослідження повідомляли про суперечливі дані щодо впливу низьких доз теофіліну на частоту загострень ХОЗЛ.

Дослідження, яке вивчало ефективність додавання низьких доз теофіліну до інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) у пацієнтів з ХОЗЛ і підвищеним ризиком загострення, не виявило різниці, порівняно з плацебо щодо кількості загострень ХОЗЛ протягом одного року [114]. Велике плацебо-контрольоване дослідження не показало ефекту перорального прийому теофіліну окремо або в комбінації з преднізолоном 5 мг на день при загостреннях тяжкого ХОЗЛ [115].

Побічні ефекти

Токсичність метилскантинів залежить від дози, що є особливою проблемою для похідних ксантину, оскільки їх терапевтичне вікно невелике і більша частина корисного впливу виникає лише при застосуванні доз, близьких до токсичних [107, 109]. Метилскантини є неспецифічними інгібіторами всіх підгруп ферментів фосфодіестерази, що пояснює їх широкий спектр токсичної дії, який включає передсердні і шлуночкові аритмії (які можуть виявитися фатальними) і тонічно-клонічні («великі») судоми (які можуть виникати незалежно від попереднього епілептичного анамнезу). Інші побічні ефекти включають головні болі, безсоння, нудоту та печію, які можуть виникати при терапевтичному діапазоні сироваткових рівнів теофіліну. Ці препарати мають значні взаємодії із часто застосовуваними ліками, такими як еритроміцин (але не азитроміцин), певні хінолонові антибіотики (ципрофлоксацин, але не офлоксацин), алопуринол, циметидин (але не ранітидин), інгібітори захоплення серотоніну (флувоксамін) та інгібітор 5-ліпоксигенази зілейтон.

Комбінована бронхолітична терапія

Поєднання бронходилататорів з різними механізмами та тривалістю дії може збільшити ступінь бронходилатації з меншим ризиком побічних ефектів, порівняно зі збільшенням дози окремого бронхолітика [116, 117].

Комбінації SABAs та SAMA є кращими, порівняно із застосуванням того чи іншого препарату окремо щодо покращення ОФВ1 та зменшення симптомів ХОЗЛ [118]. Застосування формотеролу і тіотропіуму в окремих інгаляторах має більший вплив на ОФВ1, ніж ефект ізольованого прийому будь-якого з цих двох препаратів [119].

Є численні комбінації LABA та LAMA в одному інгаляторі. Ці комбінації покращують функцію легень, порівняно з плацебо [116]; це покращення стабільно більше, ніж ефект від монотерапії бронхолітичним засобом тривалої дії, хоча ступінь покращення менший, ніж очікуваний сумарний ефект, передбачений згідно з відповідями на дію окремих компонентів [120].

В одному клінічному дослідженні комбінована терапія LABA+LAMA забезпечила найбільше покращення якості життя, порівняно з плацебо або його окремими бронхолітичними компонентами у пацієнтів із вищим початковим рівнем симптомів [125]. Клінічне випробування показало, що LABA+LAMA покращує функцію легень і симптоми, порівняно з монотерапією бронхолітиком тривалої дії у симптоматичних пацієнтів з низьким ризиком загострення, які не отримують інгаляційну терапію кортикостероїдами [126]. Комбінація LABA+LAMA продемонструвала сприятливіший ефект покращення, порівняно з монотерапією, для більшості резуль-

татів, незалежно від базового рівня якості життя [127]. Ці клінічні випробування стосуються групи середніх даних, але зміни симптомів у відповідь на комбінації LABA+LAMA найкраще оцінювати на індивідуальному рівні пацієнта.

Режими прийому нижчих доз двічі на день для LABA+LAMA також продемонстрували покращення симптомів та загального стану хворих на ХОЗЛ [128]. Ці результати були виявлені у людей різних етнічних груп (включно з азійськими та європейськими) [129].

Більшість досліджень із застосуванням комбінацій LABA+LAMA здійснювались у пацієнтів із низьким рівнем загострень. Одне дослідження у пацієнтів із загостреннями в анамнезі показало, що комбінація бронходилататорів тривалої дії ефективніша, ніж монотерапія бронходилататорами тривалої дії [130]. Інше велике дослідження виявило, що поєднання LABA з LAMA не зменшило частоту загострень настільки, як очікувалося, порівняно з прийомом тільки LAMA [131]. Інше дослідження за участю пацієнтів із загостреннями в анамнезі показало, що комбінація LABA+LAMA зменшила частоту загострень більшою мірою, ніж комбінація LABA+ICS [132]. Однак інше дослідження в популяції з високим ризиком загострень (≥ 2 загострення та/або 1 госпіталізація за попередній рік) повідомляє, що LABA+ICS зменшує частоту загострень більшою мірою, ніж комбінація LABA+LAMA при вищому рівні еозинофілів крові (див. розділ 3 звіту GOLD 2023) [133]. Велике обсерваційне фармакоепідеміологічне дослідження виявило подібну ефективність LABA+LAMA та LABA+ICS, але значно вищий ризик пневмонії у тих, хто отримував лікування з LABA+ICS [134].

Бронходилататори при стабільному ХОЗЛ

Інгаляційні бронходилататори при ХОЗЛ є ключовими препаратами для контролю симптомів і регулярно застосовуються з метою запобігання виникненню або зменшення яскравості симптомів (рівень доказовості А)
Регулярне та "на вимогу" застосування SABA або SAMA покращує ОФВ1 та симптоми (рівень доказовості А)
Комбінації SABA та SAMA вважаються кращим методом лікування, порівняно з ізольованим прийомом будь-якого з цих препаратів стосовно покращення ОФВ1 і зменшення симптомів (рівень доказовості А)
LABA і LAMA значно покращують функцію легень, зменшують задишку, покращують загальний стан і знижують частоту загострень (рівень доказовості А)
LAMA мають більший вплив на зниження частоти загострень, порівняно з LABA (рівень доказовості А) та на зниження частоти госпіталізацій (рівень доказовості B)
Комбіноване лікування препаратами LABA і LAMA більшою мірою покращує ОФВ1 та зменшує яскравість симптомів, порівняно з монотерапією (рівень доказовості А)
Комбіноване лікування препаратами LABA + LAMA більшою мірою зменшує частоту загострень, порівняно з монотерапією (рівень доказовості B)
Тіотропіум збільшує ефективність легеневої реабілітації та збільшення переносності фізичних навантажень (рівень доказовості B)
Теофілін здійснює слабкий бронхолітичний ефект при стабільному ХОЗЛ (рівень доказовості А), що проявляється в незначному покращенні симптомів (рівень доказовості B)
Прийом препаратів в одному інгаляторі може бути зручнішим і ефективнішим, ніж використання окремих інгаляторів

Проти запальні засоби

На сьогодні показники загострення ХОЗЛ (наприклад, частота загострень, пацієнти з принаймні одним загостренням, час до першого загострення) є основною клінічно значущою кінцевою точкою, яка використовується для оцінки ефективності препаратів із протизапальною дією (див. таблицю).

Протизапальне лікування при стабільному ХОЗЛ

Інгаляційні кортикостероїди	<ul style="list-style-type: none"> • Комбінація ІКС з LABA ефективніша для покращення функції легень і загального стану та зменшення частоти загострень у пацієнтів, що мають загострення в анамнезі та середнє або ж тяжке ХОЗЛ, ніж прийом кожного індивідуального компонента (рівень доказовості А) • Регулярний прийом ІКС підвищує ризик розвитку пневмоній, особливо у випадках тяжкого ХОЗЛ (рівень доказовості А) • Нижчий рівень еозинофілів у крові та мокротинні пов'язується із більшою присутністю протеобактерій, особливо <i>Haemophilus</i>, більшою частотою бактерійних інфекцій і пневмоній • Незалежно від прийому ІКС, є докази, що при рівні еозинофілів у крові <2 % ризик розвитку пневмонії зростає (рівень доказовості С) • Потрійна інгаляційна терапія LABA+LAMA+ІКС покращує функцію легень і загальний стан, зменшує симптоми і частоту загострень, порівняно із застосуванням комбінацій LABA+ІКС, LABA+LAMA або монотерапії LAMA (рівень доказовості А). Нові дані свідчать про більший позитивний ефект потрійної інгаляційної терапії, порівняно із комбінаціями LABA+LAMA з фіксованими дозами на рівень смертності у пацієнтів із симптоматичним ХОЗЛ і частими або тяжкими загостреннями в анамнезі • Терапія із застосуванням єдиного інгалятора може бути зручнішою та ефективнішою, ніж використання декількох окремих інгаляторів
Пероральні глюкокортикоїди	<ul style="list-style-type: none"> • Довготривале використання пероральних глюкокортикоїдів призводить до виникнення численних побічних ефектів (рівень доказовості А) і не приносить користі пацієнтам (рівень доказовості С)
Інгібітори PDE4	<ul style="list-style-type: none"> • У пацієнтів із хронічним бронхітом, тяжким або дуже тяжким перебігом ХОЗЛ та загостреннями в анамнезі: інгібітори PDE4 покращують функцію легень та знижують частоту тяжких і середнього ступеня тяжкості загострень (рівень доказовості А); • Інгібітори PDE4 покращують функцію легень і знижують частоту загострень у пацієнтів, які отримують комбіновану терапію LABA+ІКС з фіксованими дозами (рівень доказовості А).
Антибіотики	<ul style="list-style-type: none"> • Довготривалий прийом азитроміцину та еритроміцину знижує частоту загострень протягом року (рівень доказовості А) • Прийом азитроміцину пов'язаний зі збільшенням частоти бактерійної антибіотикорезистентності (рівень доказовості А) та порушення слуху (рівень доказовості В)
Мукорегулятори та антиоксидантні препарати	<ul style="list-style-type: none"> • Регулярний прийом таких муколітиків, як ердостеїн, карбоцистеїн та N-ацетилцистеїн, знижує ризик загострень у деяких популяціях (рівень доказовості В)
Інші протизапальні препарати	<ul style="list-style-type: none"> • Симвастатин не запобігає загостренню при ХОЗЛ у пацієнтів із збільшеним ризиком загострень та без показань до терапії статинами (рівень доказовості А). Однак, обсерваційні дослідження свідчать, що статини можуть мати позитивний ефект на деякі кінцеві точки і результати у пацієнтів із ХОЗЛ, які отримують їх згідно із серцево-судинними та метаболічними показаннями (рівень доказовості С) • Модифікатори лейкоцитрієну не досліджувались належним чином у пацієнтів із ХОЗЛ

Інгаляційні кортикостероїди (ІКС)

Попередні загальні міркування

Докази *in vitro* свідчать про те, що запалення, пов'язане з ХОЗЛ, має обмежену реакцію на кортикостероїди. Крім того, деякі препарати, включаючи бета2-агоністи, теофілін або макроліди, можуть частково покращити чутливість до кортикостероїдів при ХОЗЛ [135, 136]. Клінічна значущість цього ефекту досі не повністю досліджена.

Дані *in vivo* свідчать про те, що залежність доза-реакція та довгострокова (>3 років) безпека ІКС у людей із ХОЗЛ ще недостатньо зрозумілі та потребують подальшого дослідження [132]. Оскільки ефекти ІКС при ХОЗЛ можуть модулюватися одночасним застосуванням бронходилататорів пролонгованої дії, ці два терапевтичні підходи обговорюються окремо.

І теперішні, і колишні курці з ХОЗЛ отримують користь від використання ІКС з точки зору функції легень і частоти загострень ХОЗЛ, хоча ступінь ефекту нижчий у звязях або поточних курців, порівняно з легкими або колишніми курцями [133, 137].

Ефективність ІКС (монотерапія)

Більшість досліджень виявила, що регулярне лікування ХОЗЛ лише ІКС не змінює ні тривалого зниження ОФВ1, ні рівень смертності пацієнтів [138]. Дослідження та мета-аналіз, що оцінюють ефект регулярного лікування тільки ІКС на смертність у людей з ХОЗЛ не забезпечили переконливих доказів користі для пацієнтів [138]. У дослідженні TORCH спостерігалася тенденція до вищої смертності пацієнтів, які отримували лише флутиказону пропіонат,

порівняно з тими, хто отримував плацебо або комбінацію сальметеролу та флутиказону пропіонату [139]. Однак збільшення смертності не спостерігалось у пацієнтів з ХОЗЛ, які отримували флутиказону фураат у дослідженні «Вживання при ХОЗЛ з підвищеним серцево-судинним ризиком» (SUMMIT) [140]. При помірній тяжкості ХОЗЛ застосування флутиказону фураату окремо або в комбінації з вілантеролом супроводжувалося повільнішим зниженням ОФВ1, порівняно з плацебо або вілантеролом окремо, в середньому 9 мл/рік [141]. Ряд досліджень вивчали, чи є зв'язок між лікуванням ІКС і ризиком раку легень, всі показали суперечливі результати [142].

ІКС у поєднанні з бронхолітичними препаратами тривалої дії

У пацієнтів із ХОЗЛ від середнього до дуже тяжкого ступеня та загостреннями, ІКС у поєднанні з LABA є ефективнішими щодо покращення функції легень, стану здоров'я та зменшення частоти загострень, ніж будь-який компонент окремо [143, 144]. Клінічні дослідження, сфокусовані на вивченні смертності від усіх причин, не продемонстрували статистично значущого впливу комбінованої терапії на виживання [139, 140].

Більшість досліджень, які виявили сприятливий ефект комбінації фіксованих доз LABA+ІКС (FDC), порівняно з одним LABA на частоту загострень, набирали пацієнтів з історією принаймні одного загострення протягом попереднього року [143]. Прагматичне рандомізоване клінічне дослідження, здійснене в установі первинної медичної допомоги у Сполученому Королівстві, порівнювало комбінацію LABA+ІКС із звичайною терапією. Результати показали зменшення кількості загострень середнього

та тяжкого ступеня на 8,4% (первинний результат) і значне покращення оцінки САТ™ без різниці в частоті звертань за медичною допомогою чи випадків пневмонії. Проте неможливо давати рекомендації, базуючись на цих результатах, через різноманітність методів лікування у групі звичайної терапії, більшу частоту змін лікування у групі, яка отримувала досліджувану комбінацію LABA+ІКС, а також специфічні для Великої Британії моделі медичної практики [145].

Рівень еозинофілів у крові

Низка досліджень показала, що за рівнем еозинофілів у крові можна передбачити ступінь ефекту ІКС (Доданих до регулярного підтримувального лікування бронхолітичними засобами) у запобіганні майбутнім загостренням [133, 146-150].

Є постійний зв'язок між кількістю еозинофілів крові та ефектами ІКС; ефектів немає, або вони незначні при низькому рівні еозинофілів, з поступовим посиленням ефектів, що спостерігається при вищих рівнях еозинофілів [151]. Моделювання даних вказує на те, що режими лікування, що містять ІКС, мають незначний ефект або не мають жодного ефекту при кількості еозинофілів у крові <100 клітин/мкл [146], тому цей поріг можна використовувати для виявлення пацієнтів із низькою ймовірністю користі від лікування ІКС. Крім того, нижчі кількості еозинофілів у крові та мокротинні пов'язані з більшою частотою виявлення протеобактерій [152-154], зокрема гемофільної палички, та збільшенням частоти бактерійних інфекцій і пневмонії [155]. Таким чином, нижча кількість еозинофілів крові може допомогти ідентифікувати пацієнтів з мікробіомними профілями, пов'язаними з підвищеним ризиком клінічних погіршень внаслідок дії різних видів патогенних бактерій.

Порогове значення кількості еозинофілів у крові ≥ 300 клітин/мкл визначає вершину безперервного зв'язку між еозинофілами та ІКС, і може бути використане для ідентифікації пацієнтів з найбільшою ймовірністю користі від лікування ІКС.

Є дані про те, що в середньому кількість еозинофілів крові у пацієнтів з ХОЗЛ вища [156, 157]. Вищий рівень еозинофілів у крові пацієнтів з ХОЗЛ пов'язаний зі збільшенням вмісту еозинофілів у легенях та кількістю і наявністю вищих рівнів маркерів запалення 2-го типу у дихальних шляхах [158, 159]. Ці відмінності при запаленні дихальних шляхів можуть пояснити диференційну відповідь на лікування ІКС відповідно до рівня еозинофілів у крові [151].

Порогові значення <100 клітин/мкл і ≥ 300 клітин/мкл слід розглядати як очікувані, а не точні порогові значення, які можуть передбачити різні ймовірності користі від лікування [151].

Лікувальний ефект схем, що містять ІКС (LABA+LAMA+ІКС та LABA+ІКС, порівняно з LABA+LAMA), вищий у пацієнтів з високим ризиком загострення (≥ 2 загострень та/або 1 госпіталізація за попередній рік) [132, 133, 148]. Таким чином, використання оцінки кількості еозинофілів крові для прогнозування ефектів ІКС завжди слід поєднувати з клінічною оцінкою ризику загострення (на що вказує попередній анамнез загострень). Інші фактори (статус куріння, етнічна приналежність, географічне розташування) може вплинути на взаємозв'язок між ефектом ІКС та кількістю еозинофілів у крові, але це ще належить дослідити.

Повторюваність кількості еозинофілів крові у великій популяції первинної медичної допомоги видається прийнятною [164], хоча

при вищих порогах спостерігається більша варіабельність результатів [165]. Краща відтворюваність результатів спостерігається при нижчих порогах (наприклад, 100 клітин/мкл) [166].

Таким чином, загалом кількість еозинофілів крові може допомогти клініцистам оцінити ймовірність корисної відповіді і профілактичної реакції на додавання ІКС до регулярного лікування бронхолітичними засобами, і тому може використовуватися як біомаркер у поєднанні з клінічною оцінкою під час ухвалення рішень щодо використання ІКС.

Когортні дослідження дали різні результати щодо здатності еозинофілів крові передбачити майбутні наслідки загострень, причому результати різнились від відсутності зв'язку [167] до наявності позитивного зв'язку [168, 169]. Відмінності між дослідженнями, ймовірно, пов'язані з різними анамнезами загострень і застосуванням ІКС. Таким чином, отриманих доказів недостатньо для того, щоб рекомендувати використовувати еозинофіли крові для прогнозування майбутнього ризику загострення на індивідуальній основі при ХОЗЛ. Значніші рівні зниження ОФВ1 спостерігалися у пацієнтів із легким та помірним ХОЗЛ із вищою кількістю еозинофілів у крові у популяції, де використання ІКС було низьким [170], підкреслюючи можливу користь рівня еозинофілів крові як прогностичного біомаркера для визначення зниження функції легень, якщо його не спотворює застосування ІКС. У молодих людей без ХОЗЛ вищий рівень еозинофілів у крові свідчить про підвищений ризик подальшого розвитку ХОЗЛ [171].

Фактори, які слід враховувати на початку лікування ІКС у поєднанні з одним або двома бронходилататорами тривалої дії, показано на малюнку [172].

Фактори, які слід розглянути перед початком ІКС терапії	
Фактори, які слід розглянути перед додаванням ІКС до бронхолітиків тривалої дії	
Дуже рекомендоване	При наявності госпіталізацій з приводу загострень ХОЗЛ в анамнезі ^a ≥ 2 загострень середньої тяжкості на рік ^b Вміст еозинофілів у крові ≥ 300 /мкл Астма як супутнє захворювання
Рекомендоване	1 загострення середнього ступеня на рік ^c Вміст еозинофілів у крові <300/мкл
Не рекомендоване	Повторні пневмонії Вміст еозинофілів у крові <100/мкл Мікобактерійна інфекція в анамнезі

^a Незважаючи на адекватну підтримуючу терапію бронхолітиками тривалої дії.

^b Рівень еозинофілів крові необхідно постійно досліджувати, певні рівні відповідають визначеним пороговим значенням; рівень еозинофілів часто змінюється з часом.

Побічні ефекти

Є достовірні докази, отримані з рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), що використання ІКС змінює мікробіом дихальних шляхів [173] і пов'язане з більшою поширеністю кандидозу ротової порожнини, захриплістю голосу, утворенням синців на шкірі та розвитком пневмоній [138]. Цей підвищений ризик підтверджено у дослідженнях ІКС із застосуванням флутиказону фуurato, навіть у низьких дозах [174]. Пацієнти з підвищеним ризиком розвитку пневмонії включають тих, хто курить, віком ≥ 55 років, мають анамнез загострень або пневмоній у минулому, індекс маси тіла (ІМТ) <25 кг/м², значну задишку за MRC та/або значну

обструкцію потоку повітря [175, 176]. Незалежно від застосування ІКС, є докази того, що кількість еозинофілів у крові <2 % підвищує ризик розвитку пневмонії [177]. У дослідженнях пацієнтів із помірним ХОЗЛ прийом одного ІКС або в комбінації з LABA не підвищував ризику пневмонії [140, 176].

Результати РҚД дали різноманітні результати щодо ризику зниження щільності кісткової тканини та переломів при застосуванні ІКС, що може бути наслідком відмінностей у дизайні досліджень та/або відмінностей між препаратами ІКС [56, 174, 178–180].

Результати обсерваційних досліджень показують, що лікування ІКС також може бути пов'язане з підвищеним ризиком діабету/поганим контролем діабету [181], катарактою [182], та мікобактерійною інфекцією [183]. Підвищений ризик туберкульозу був виявлений як в обсерваційних дослідженнях, так і в мета-аналізі РҚД [184–186]. За відсутності прямих даних РҚД щодо цих проблем, неможливо зробити тверді висновки [187]. Зв'язок ІКС із захворюваністю на рак легень обговорюється в розділі 6 Звіту GOLD 2023.

Відміна ІКС

Результати досліджень відміни ІКС дають сумнівні результати щодо наслідків відміни для функції легень, симптомів і загострень [188–192]. Деякі дослідження показали збільшення частоти загострень та/або тяжкості симптомів після відміни ІКС, тоді як інші дослідження цього не підтверджують. Є докази помірного зниження ОФВ1 (приблизно 40 мл) після відміни ІКС [192], що може бути пов'язано зі збільшенням рівня циркулюючих еозинофілів [161]. Дослідження з вивчення відміни ІКС на тлі подвійної бронходилататорної терапії продемонстрували, що як втрата ОФВ1, так і збільшення частоти загострень, пов'язані з відміною ІКС, найбільші серед пацієнтів з кількістю еозинофілів крові ≥ 300 клітин/мкл на початку [163]. Відмінності між дослідженнями можуть бути пов'язані з відмінностями в методології, включно з використанням базових бронхолітичних препаратів тривалої дії, що може мінімізувати будь-який ефект відміни ІКС.

Потрійна терапія (LABA+LAMA+ІКС)

Перехід в інгаляційному лікуванні до LABA+LAMA+ІКС (потрійна терапія) може здійснюватися різними шляхами [193]. Така терапія покращує функцію легень, загальний стан пацієнтів, зменшує частоту і тяжкість загострень, порівняно з лікуванням LAMA окремо, LABA+LAMA та LABA+ІКС [133, 148, 150, 194–201].

Отриманий об'єднаний аналіз трьох клінічних випробувань потрійної терапії у пацієнтів з ХОЗЛ зі значною обструкцією повітряного потоку та історією загострень показав незначну тенденцію до зниження смертності на фоні потрійної інгаляційної терапії, порівняно з лікуванням, не заснованим на ІКС [202].

Два великі однорічні рандомізовані контрольовані дослідження, що розглядаються нижче (під назвами IMPACT та ETHOS), надали нові докази щодо зниження смертності при застосуванні потрійної комбінації інгаляційних препаратів у фіксованих дозах, порівняно з подвійною бронходилататорною [203, 204]. Ці дані будуть обговорюватися в розділі «Терапевтичне втручання для зниження смертності від ХОЗЛ».

Пероральні глюкокортикоїди

Пероральні глюкокортикоїди мають численні побічні ефекти, включно зі стероїдною міопатією [205], яка може призвести до слабкості м'язів, зниження працездатності та дихальної недостатності у людей з дуже тяжким ХОЗЛ. Застосування системних глюкокортикоїдів для лікування загострень у госпіталізованих пацієнтів або під час відвідувань ними відділень невідкладної допомоги засвідчило зменшення частоти неефективності лікування, частоту рецидивів, а також покращувало функцію легень і зменшувало задишку [206].

Навпаки, проспективні дослідження довгострокових ефектів пероральних глюкокортикоїдів при стабільному ХОЗЛ недостатні [207, 208]. Таким чином, хоча пероральні глюкокортикоїди відіграють роль у невідкладному лікуванні загострень, вони не відіграють ролі в хронічному щоденному лікуванні ХОЗЛ через відсутність користі, порівняно з високим рівнем системних ускладнень.

Інгібітори фосфодіестерази-4 (PDE4)

Основна дія інгібіторів фосфодіестерази PDE4 полягає у зменшенні запалення шляхом пригнічення розпаду внутрішньоклітинних циклічних АМФ [209].

Рофлуміласт – це пероральний препарат, який застосовують один раз на добу, без прямої бронхолітичної дії. Рофлуміласт знижує частоту помірних і тяжких загострень, які лікуються системними кортикостероїдами у пацієнтів з хронічним бронхітом, тяжких і дуже тяжких випадків ХОЗЛ і загострень в анамнезі [210]. При додаванні рофлуміласту до бронходилататорів тривалої дії спостерігається також вплив на функцію легень [211], а також у пацієнтів, ХОЗЛ у яких не контролюється за допомогою фіксованих доз LABA+ІКС [212]. Повідомлялося, що сприятливий вплив рофлуміласту є більшим у пацієнтів з попереднім анамнезом госпіталізації з приводу значних загострень [213, 214]. Не було жодного дослідження, яке б прямо порівнювало результати лікування рофлуміластом та ІКС.

Побічні ефекти

Інгібітори фосфодіестерази PDE4 мають більше побічних ефектів, ніж інгаляційні препарати для лікування ХОЗЛ [215]. Найчастішими є діарея, нудота, зниження апетиту, втрата ваги, біль у животі, порушення сну та головний біль. Побічні ефекти призводять до більшої частоти відмов від клінічних випробувань. Побічні ефекти виникають на ранніх стадіях лікування, і схоже є зворотними, з часом зменшуються при продовженні лікування.

У контрольованих дослідженнях спостерігалася незрозуміла втрата ваги, що становила в середньому 2 кг, тому рекомендується контролювати вагу під час лікування, а також уникати лікування рофлуміластом у пацієнтів із недостатньою вагою. Рофлуміласт також слід застосовувати з обережністю пацієнтам з депресією.

Антибіотики

У попередніх дослідженнях профілактичне постійне застосування антибіотиків не впливало на частоту загострень ХОЗЛ [216,

217). Дослідження, яке вивчало ефективність хіміопрофілактики в зимові місяці протягом 5 років, дійшло висновку, що користі від такої профілактики немає [218]. Пізніші дослідження показали, що регулярне використання деяких антибіотиків може зменшити частоту загострень ХОЗЛ [219, 220].

Азитроміцин (250 мг/день або 500 мг тричі на тиждень) або еритроміцин (250 мг два рази на день) протягом одного року у пацієнтів, схильних до загострень, знизив ризик загострень, порівняно зі звичайним лікуванням [221–223]. Застосування азитроміцину супроводжувалось збільшенням частоти антибіотикорезистентності, подовженням інтервалу QTc та погіршенням слуху [223].

Подальший аналіз свідчить про меншу користь застосування антибіотиків у активних курців [214]. Немає даних, які б демонстрували ефективність або безпеку хронічного лікування азитроміцином для запобігання загостренням ХОЗЛ після закінчення одного року лікування.

Пульс-терапія моксифлоксацином (400 мг/добу протягом 5 днів кожні 8 тижнів) у пацієнтів з хронічним бронхітом і частими загостреннями не мала позитивного впливу на загальну частоту загострень [224].

Муколітичні (мукокінетики, мукорегулятори) та антиоксидантні засоби (N-ацетилцистеїн, карбоцистеїн, ердостеїн)

У пацієнтів з ХОЗЛ, які не отримують ІКС, регулярне лікування муколітиками, такими як карбоцистеїн і N-ацетилцистеїн (НАС) може зменшити ризик загострення та помірно покращити стан здоров'я [225–228]. Навпаки, було показано, що ердостеїн може мати значний вплив на (легкі) загострення, незалежно від одночасного лікування ІКС. Через гетерогенність досліджуваних популяцій, дозування препаратів та супутнє лікування, наявні на сьогодні дані не дозволяють точно визначити потенційну цільову популяцію для застосування антиоксидантів при ХОЗЛ [229].

Інші препарати, потенційно здатні зменшувати частоту загострень

Чотири великі дослідження 3 фази вивчали ефективність анти-IL-5 моноклонального антитіла меполізумабу [230] та антитіл до анти-IL5-рецептора бенралізумабу [231] у пацієнтів з тяжким ХОЗЛ, рецидивними загостреннями та ознаками еозинофільного запалення, незважаючи на високоінтенсивну інгаляційну терапію. Дослідження продемонстрували 15–20% зниження частоти тяжких загострень, але ефект не завжди був статистично значущим і різнився між дослідженнями та дозами. Не було жодного впливу на ОФВ1 або показники якості життя, а також не було послідовного зв'язку між відповіддю на лікування та кількістю еозинофілів периферичної крові. Post-hoc аналіз випробування меполізумабу показав більшу користь і чіткіші докази ефекту лікування на вміст еозинофілів крові, ніж ті, що спостерігались при лікуванні пероральними кортикостероїдами, що підвищує ймовірність того, що це лікування може знайти своє місце у певних підгрупах пацієнтів з еозинофільним ХОЗЛ і частою потребою в пероральних корти-

костероїдах. Необхідні подальші дослідження, щоб дослідити цю можливість.

Недокроміл і модифікатори лейкотрієну не були належним чином протестовані у пацієнтів з ХОЗЛ і наявні докази не підтримують їх використання [232, 233].

Не було жодних доказів користі, але були деякі докази шкоди, включаючи злоякісні пухлини та пневмонії, після лікування анти-TNF-альфа антитілами (інфліксимаб) при ХОЗЛ середнього та тяжкого ступеня [234].

РКД селективного блокатора β 1-рецепторів метопрололу у пацієнтів із помірним або тяжким ХОЗЛ, які не мали встановлених показань до застосування бета-блокатора, показало, що він не збільшує час до першого загострення ХОЗЛ, порівняно з групою плацебо, і госпіталізації через загострення були більш поширеними серед пацієнтів, які отримували лікування метопрололом [235]. Немає жодних доказів того, що бета-блокатори слід використовувати людям із ХОЗЛ, які не мають серцево-судинних показань до їх застосування.

Симвастатин не запобігав загостренням у людей із ХОЗЛ, які не мали метаболічних чи серцево-судинних показань до лікування статинами [236]. Зв'язок між застосуванням статинів і покращенням результатів (включаючи зменшення частоти загострень і смертності) виявлений в обсерваційних дослідженнях людей з ХОЗЛ, які отримували їх для лікування серцево-судинних захворювань і при метаболічних показаннях [237].

Немає доказів того, що добавки вітаміну D позитивно впливають на загострення ХОЗЛ. У мета-аналізі додавання вітаміну D знижувало частоту загострень у пацієнтів із низьким базовим рівнем вітаміну D [239].

Методи терапевтичних втручань для зниження смертності від ХОЗЛ

ХОЗЛ є третьою за частотою причиною смерті у світі, що спричинило 3,23 мільйона смертей у 2019 році. Ми все ще вивчаємо механізми, що спричиняють смерть пацієнтів із ХОЗЛ. Демонстрація впливу і переваг терапевтичних методів на рівні смертності при РКД ускладнена і вимагає дослідження із залученням великої популяції та/або тривалого періоду спостереження та/або ретельного відбору групи пацієнтів з високим ризиком смерті під час подальшого спостереження, але таким, якому можна запобігти. Крім того, мала кількість подій ускладнює аналіз смертності від специфічних захворювань (наприклад, респіраторних чи серцево-судинних) у більшості досліджень.

Медикаментозна терапія

Попередні дослідження, такі як клінічне випробування TORCH [139] і дослідження SUMMIT [240], не змогли підтвердити ефективність комбінації LABA+ІКС для зниження смертності (первинний результат) пацієнтів із ХОЗЛ, порівняно з плацебо. Ці випробування не мали вимоги наявності в анамнезі у пацієнтів попередніх загострень. Найбільше дослідження лікування LAMA UPLIFT, при аналізі результатів лікування через 30 днів після завершення періоду дослідження, не продемонструвало зни-

ження смертності (вторинна кінцева точка результату), порівняно з плацебо. Більшість пацієнтів, включених у це дослідження, отримувала ІКС.

Недавно у двох великих рандомізованих клінічних дослідженнях (IMPACT [133] і ETHOS [204]) з'явилися докази того, що потрібні комбінації інгаляційних препаратів у фіксованих дозах (LABA+LAMA+ІКС) знижують смертність від усіх причин, порівняно з лікуванням подвійними комбінаціями інгаляційних бронхолітиків тривалої дії. Ці випробування були розширені для симптоматичних пацієнтів (CAT ≥ 10) з анамнезом частих (≥ 2 помірних) та/або тяжких загострень (≥ 1 загострення, що вимагає госпіталізації).

Немедикаментозна терапія

Відмова від куріння

За даними Дослідження Здоров'я Легень, РКД, яке включало безсимптомних пацієнтів або ж пацієнтів із помірно симптоматичним ХОЗЛ, які отримували 10-тижневу програму з припинення куріння та були під подальшим спостереженням протягом 14,5 років, загальний рівень смертності був знижений у групі втручання з припинення куріння, порівняно з групою, що отримувала звичайне лікування [241].

Легенева реабілітація (ЛР)

Систематичний огляд РКД відзначив зниження смертності у пацієнтів, в яких ЛР була розпочата під час госпіталізації або через 4 тижні після виписування, порівняно з тими, у кого не було ЛР [242]. Ці результати були підтвержені реальними життєвими доказами, отриманими від великої популяційної когорти в 190 000 пацієнтів, госпіталізованих з приводу ХОЗЛ, у яких початок ЛР протягом 90 днів після виписування, хоча й рідко, але був пов'язаний із статистично значущим зниженням смертності [243].

Довготривала киснева (оксигено-) терапія (ДКТ)

У двох дослідженнях на початку 1980-х років було продемонстровано переваги ДКТ для виживання при ХОЗЛ. Ці дані заклали основу для тривалого домашнього лікування гіпоксемії. Випробування нічної кисневої терапії (НКТ) (≥ 19 годин безперервної подачі кисню, порівняно з ≤ 13 годинами) [244] та Рада медичних досліджень (MRC) (≥ 15 годин, порівняно з відсутністю оксигенотерапії) [245], два РКД у пацієнтів з ХОЗЛ із PaO_2 у спокої ≤ 55 мм рт. ст. або < 60 мм рт. ст. з *cor pulmonale* або вторинною поліцитемією показали перевагу кисневої терапії для виживання пацієнтів.

У пацієнтів з помірно десатурацією значної користі від ДКТ не виявлено [246].

Неінвазивна вентиляція з позитивним тиском (NPPV)

Недавні метааналізи [247, 248] показали позитивні довгострокові результати NPPV у пацієнтів зі стабільним ХОЗЛ. Незважаючи на те, що результати РКД не демонстрували стабільних даних виживання, масштабніші випробування, що досліджували рівень смертності як основний результат, включали пацієнтів зі значною

гіперкапнією та застосували вищі рівні ІРАР, продемонстрували зниження смертності [249, 250].

Трансплантація легень і хірургічне зменшення об'єму легень (LVRS)

Через відсутність рандомізованих досліджень для оцінки виживання після трансплантації легень, порівняно з пацієнтами, які не отримували трансплантацію, були використані дані спостережень. Рівні виживання після трансплантації різнилися, залежно від групи захворювання, з очікуваним виживанням протягом 2 років у 2/5 пацієнтів із трансплантацією при ХОЗЛ [251]. Було показано, що LVRS подовжує виживання, порівняно з медикаментозною терапією в дуже специфічній відібраній групі пацієнтів із тяжким ХОЗЛ, з переважно верхньочастковою емфіземою та низькою фізичною працездатністю [252]. Серед пацієнтів із неверхньочастковою емфіземою та високою переносністю фізичних навантажень смертність була високою в хірургічній групі, ніж у групі медикаментозної терапії.

Таким чином, наявні дані свідчать про те, що декілька фармакологічних і немедикаментозних методів лікування можуть зменшити рівень смертності при ХОЗЛ. Подальші аналізи або дослідження можуть допомогти визначити, які конкретні підгрупи пацієнтів будуть отримувати найбільшу користь для виживання.

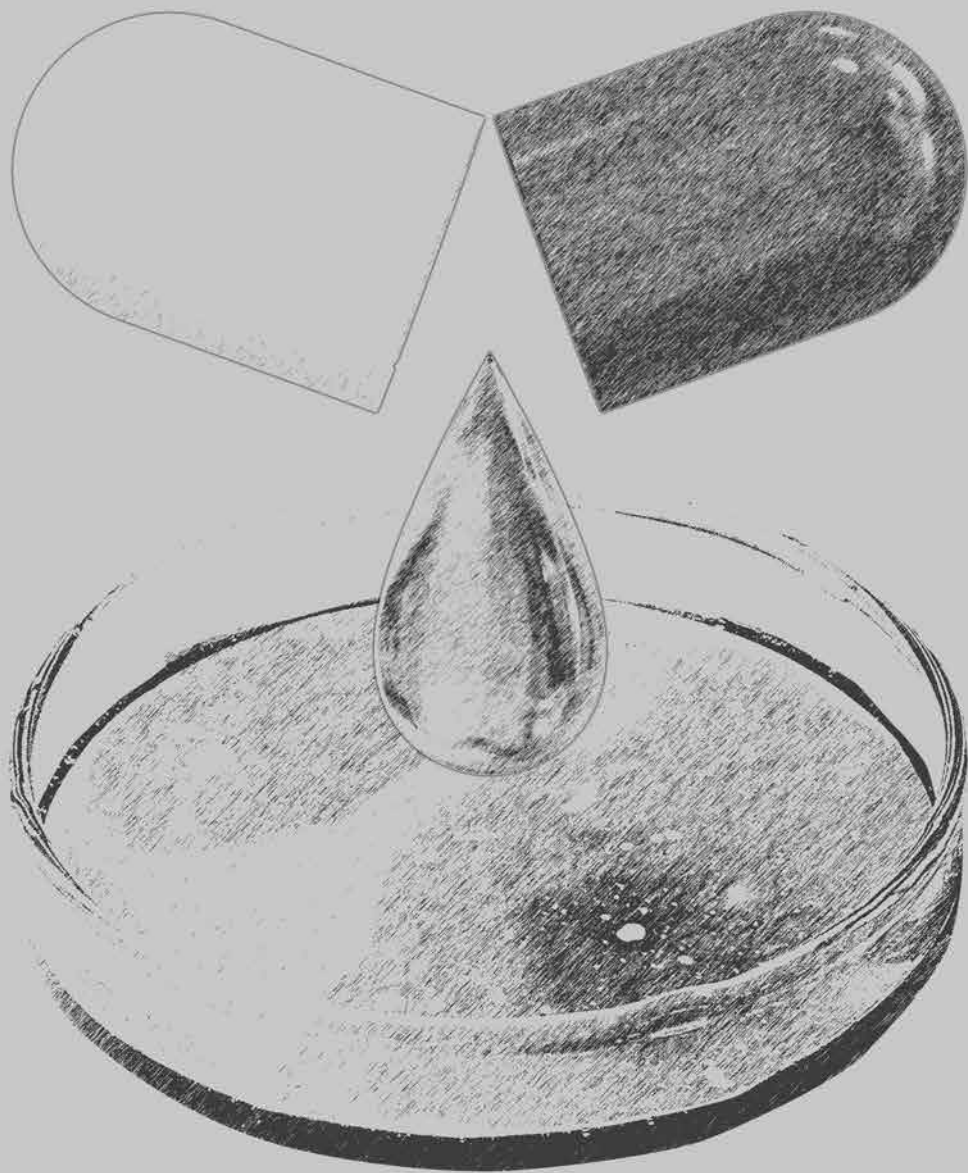
Інші фармакологічні методи лікування

Інші фармакологічні методи лікування ХОЗЛ підсумовано в таблиці.

Інші фармакологічні методи лікування	
Замісна терапія альфа-1 антитрипсином	• Внутрішньовенна замісна терапія альфа-1 антитрипсином може зменшувати прогресування емфіземи (рівень доказовості В)
Протикашльові засоби	• Відсутні достовірні підтвердження позитивного впливу протикашльових препаратів у пацієнтів з ХОЗЛ (рівень доказовості С)
Вазодилатори	• Вазодилатори не покращують прогноз і кінцеві точки і навіть можуть погіршити рівень оксигенації (рівень доказовості В)

Легенева реабілітація, самостійне лікування та інтегративна допомога при ХОЗЛ	
Легенева реабілітація	• ЛР зменшує задишку, покращує загальний стан і переносність фізичних навантажень у стабільних пацієнтів (рівень доказовості А) • ЛР знижує частоту госпіталізацій серед пацієнтів, які нещодавно мали загострення (≤ 4 тижнів перед останньою госпіталізацією) (рівень доказовості В) • ЛР веде до зниження тривожності та депресії (рівень доказовості А)
Навчання та самоконтроль	• Навчання саме по собі не продемонструвало ефективності (рівень доказовості С) • Самостійне лікування в контакт і спілкування із медичними професіоналами покращує загальний стан і знижує кількість госпіталізацій та звертань за невідкладною медичною допомогою (рівень доказовості В)
Програми інтегративної допомоги	• Інтегративна допомога та телемедицина не продемонстрували позитивного ефекту на даний час (рівень доказовості В)

Продовження в наступних номерах



Оригінальні дослідження,
клінічні випадки

УДК 618.11-006.6

В. М. РУДІЧЕНКО¹, І. П. ХОМЕНКО², В. І. РЕЙЗІН², О. І. МАЩЕНКО², Д. В. РЕЙЗІН², А. Л. СОКОЛЕНКО¹, В. В. ТОРПАН³¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна²Київська міська клінічна лікарня № 8, Київ, Україна³Комунальне некомерційне підприємство Центр первинної медико-санітарної допомоги № 1, Київ, Україна/

Своєчасне залучення різних етапів медичної допомоги як необхідний фактор успішної реалізації лікарської діяльності (з розглядом власних клінічних спостережень випадку раку яєчника та їх застосування)

Резюме

Рак яєчника є другим за частотою гінекологічним злоякісним захворюванням у розвинутих країнах, що має один із найгірших прогнозів та високу смертність. Порівняно з іншими гінекологічними злоякісними ураженнями (цервікальними, матковими, вагінальними, вульварними), рак яєчника найчастіше призводить до смертності. Через відсутність методів раннього виявлення діагноз найчастіше встановлюють на запізненій стадії (III або IV за FIGO) захворювання, що обмежує можливість для терапевтичного лікування. Епітеліальний яєчниковий рак є найчастішим типом яєчникового раку, на який припадає 90 % всіх відомих випадків. Цей рак поділяють на п'ять гістотипів: серозний високого ступеня, серозний низького ступеня, муцинозний, ендометріодний та ясноклітинний. Гістотипи відрізняються за морфологією пухлинних клітин, особливостями патологічної картини, системним ефектом та відповіддю на лікування. Загальна складність виявлення раку яєчників на ранніх стадіях через відсутність чітко окресленої семіотичної картини обумовлює велику роль лікарів первинної ланки для системної оцінки стану здоров'я жінки з урахуванням «малих ознак» хворобливого стану пацієнтки, які невинно наростають і з часом супроводжуються значними морфологічними онкологічними проявами. Стаття містить результати власних клінічних спостережень особливостей перебігу раку яєчника. Вважаємо наданий опис демонстративним для обговорення під час практичних занять як державною, так і англійською мовами.

Ключові слова: яєчниковий рак, епітеліальний яєчниковий рак, етапи медичної допомоги, лікар загальної практики – сімейної медицини

Згідно із Законом України № 2168-VIII "Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення" (Відомості Верховної Ради (ВВР), 2018, № 5, ст. 31) "у межах програми медичних гарантій держава гарантує громадянам ... необхідних їм медичних послуг та лікарських засобів, пов'язаних з наданням:

- 1) екстреної медичної допомоги;
- 2) первинної медичної допомоги;
- 3) спеціалізованої медичної допомоги;
- 4) паліативної медичної допомоги;
- 5) реабілітації у сфері охорони здоров'я;
- 6) медичної допомоги дітям до 16 років;
- 7) медичної допомоги у зв'язку з вагітністю та пологами."

Саме правильно організована та здійснена етапність надання медичної допомоги може значно поліпшувати прогноз захворювання та ефективність лікарських дій і призначень за умови вчасного виконання всіх медичних заходів на відповідному етапі. Особлива відповідальність стосується онкологічних захворювань, при яких час – дуже важливий фактор прогнозу для конкретного хворого. На жаль, деякі онкологічні захворювання (зокрема, рак яєчника) через клінічні особливості перебігу дуже

часто виявляють на пізніх стадіях. Тому значна роль лікаря первинної ланки не викликає сумнівів і дозволяє забезпечити ефективність дій на послідовних наступних етапах спеціалізованої допомоги.

Рак яєчника є другим за частотою гінекологічним злоякісним захворюванням у розвинутих країнах, який має один із найгірших прогнозів і показників смертності [45]. Порівняно з іншими гінекологічними злоякісними ураженнями (цервікальними, матковими, вагінальними, вульварними), пацієнти з раком яєчника потерпають від найвищої смертності [4, 44]. У 2021 році оцінювалось, що у 21 410 пацієнтів в Сполучених Штатах Америки буде вперше діагностований рак яєчника, а 13 770 помруть від цієї хвороби [38]. Передбачають, що до 2035 року ця кількість зросте на 67 % [11, 12]. Унаслідок відсутності методів раннього виявлення захворювання найчастіше виявляють на запізненій стадії (III або IV за FIGO), що обмежує можливості для лікування [32].

Захворювання класифікується таким чином: за місцем виникнення первинного ураження розрізняють первинне, вторинне та метастатичне ураження яєчників. Також може застосовуватися

класифікація Міжнародної федерації акушерів-гінекологів (The International Federation of Gynaecology and Obstetrics – англ., Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, FIGO – франц.), згідно з якою стадії захворювання можна окреслити наступним чином:

I – уражені тільки яєчники;

IA – уражений один яєчник, асцити немає;

IB – уражені обидва яєчники, асцити немає;

IC – поява пухлини на поверхні яєчника(-ів), асцит.

II – захворювання поширюється по малому тазу;

IIA – ураження матки або маткових труб;

IIB – ураження інших тканин малого таза;

IIC – пухлина на поверхні яєчника(-ів), асцит;

III – поширюється на очеревину, з'являються метастази в печінку та інші органи в межах черевної порожнини, ураження пахових лімфовузлів;

IIIA – поширення в межах малого таза, з обсіменінням очеревини;

IIIB – метастази діаметром до 2 см;

IIIC – метастази діаметром більше 2 см із залученням ретроперитонеальних і пахових вузлів;

IV – віддалені метастази.

Більшість яєчникових пухлин, приблизно 90 %, мають епітеліальне походження [5, 15]. Згідно з прийнятою на сьогодні дуалістичною моделлю, яєчниковий рак не є єдиною гомогенною хворобою, а складається з двох основних типів: тип I і тип II [24]. Пухлини типу I (30 %) є низькоступневими пухлинами, які клінічно ростуть повільно та є великими кістозними утворами з мутаціями в генах KRAS, BRAF, PTEN, CTNNB1, PIK3CA, PPP2R1A та ARID1A [37, 48]. Навпаки, пухлини типу II, до яких належать 70 % випадків усіх злоякісних пухлин яєчників, є агресивним високоступневим раком і майже завжди проявляються на розвинутій стадії з високою смертністю. Пухлини II типу мають порушення в генах TP53, BRCA1, BRCA2 і дуже високу генетичну нестабільність [24]. Приблизно 90 % пухлин II типу є високоступневим серозним раком і походять із серозної тубальної інтерстиційної карциноми фаллопієвої труби [9, 22, 24]. Спадкові фактори відповідальні за приблизно 20 % усіх випадків раку яєчників, походять з переважно BRCA1 та BRCA2 мутацій [25, 26, 33]. У понад 2/3 пацієнтів захворювання виявляють на пізніх стадіях (класифікація Міжнародної федерації акушерів-гінекологів FIGO III–IV ст.) [39].

Повне видалення пухлини, тобто резекційна операція, є первинним основним лікуванням раку яєчників. Інколи в заданих випадках таке видалення може потребувати множинних органних резекцій (резекції товстої кишки, перитонеоектомії та спленектомії [10, 31]. Метою є досягнення «оптимальної» циторедукції, яка визначається як «відсутність залишкової макроскопічної хвороби» відповідно до Ванкуверської Консенсусної Конференції (Vancouver Consensus Conference) 2010 року [43].

Яєчниковий рак на розвинених стадіях часто супроводжується асцитом, який складається з клітинних та аклітинних компонентів. Клітинні компоненти злоякісного асцити включають пухлинні клітини, які можуть існувати як індивідуальні клітини або сфероїди, та стромальні клітини, які включають фібробласти,

запальні клітини та ендотеліальні клітини [4, 21]. Виявлення цих клітинних груп в асцитичній ріднині є індикатором злоякісних пухлин у перитонеальній порожнині [4, 35]. Ацелюлярні фактори при злоякісних асцитах включають цитокіни, такі як інтерлейкін-6, інтерлейкін-8, протеїни та різні метаболіти [4, 21]. Ці клітинні та аклітинні фактори сприяють росту пухлини шляхом створення стимульовального та імуносприятливого мікрооточення, забезпечуючи можливість розвитку значних фенотипних змін у межах туморозно-клітинних популяцій та модулюючи хеморезистентність. Злоякісний асцит сприяє туморозній дисемінації інтраперитонеально біохімічними та фізикальними механізмами, які були експериментально змодельовані із застосуванням *ex vivo* аналізу зразків та *in vitro* методів з окремими клітинними лініями [4, 19, 21, 27, 34]. Численні експериментально-наукові та клінічні дослідження підтвердили, що найчастішим первинним типом раку, пов'язаним зі злоякісним асцитом, є саме яєчниковий рак [3, 6, 8, 12–14, 16, 18, 21, 23, 29, 36, 40, 41, 47, 51], який часто називають «мовчазним убивцею», оскільки яєчниковий рак рідко виявляється рано [28]. Саме тому патологічні механізми початку, прогресування, особливості лікування та запобігання цьому захворюванню залишаються багато в чому незрозумілими та невідомими, призводячи до значної смертності.

Рак яєчників є провідною причиною смерті від гінекологічних злоякісних захворювань із 47 % відносною частотою п'ятирічного виживання [46]. Раннє виявлення захворювання є необхідним для зниження високої частоти смертності. Однак воно складне через відсутність відомих специфічних біомаркерів та чітких клінічних симптомів до часу, коли пухлина досягає значної стадії. Хвороба має множинні підтипи. Епітеліальний яєчниковий рак (ЕЯР) є найчастішим типом яєчничового раку, на який припадає 90 % усіх зареєстрованих випадків [30, 49]. ЕЯР поділяють на п'ять гістотипів: серозний високого ступеня, серозний низького ступеня, муцинозний, ендометріодний та яєчничовий. Гістотипи відрізняються за морфологією пухлинних клітин, особливостями патологічної картини, системним ефектом і відповіддю на лікування. На серозний підтип високого ступеня припадає 70 % випадків ЕЯР, який трапляється у жінок. Серозний підтип високого ступеня ЕЯР має вищий мітотичний індекс та є агресивнішою формою раку з найгіршим прогнозом. Серозний високого ступеня ЕЯР та серозний низького ступеня гістотипи демонструють окреслено різні прояви захворювання [20, 50] та потребують різних підходів до лікування. Ендометріодний рак (від 10 до 20 %), муцинозний (від 5 до 20 %) та яєчничовий (від 3 до 10 %) гістотипи є менш частими формами захворювання. Підтипи ЕЯР також відрізняються за даними популяційних досліджень стосовно п'ятирічного виживання у пацієнтів, а саме серозний високого ступеня ЕЯР (від 20 до 35 %), ендометріодний (від 40 до 63 %), муцинозний (від 40 до 69 %) та яєчничовий (від 35 до 50 %) [7, 17, 42].

Отже, загальна складність виявлення раку яєчників на ранніх стадіях через відсутність чітко окресленої семіотичної картини обумовлює велику роль лікарів первинної ланки для системної оцінки стану здоров'я жінки з урахуванням «малих ознак» хворобливого стану пацієнтки, які невпинно нарастають та з часом супроводжуються значними морфологічними онкологічними про-

явами. Мистецтво лікування повинно включати навички настороженості лікаря та своєчасного початку комплексної диференційної діагностики.

Мета роботи – на прикладі клінічного випадку проілюструвати, що своєчасність початку диференційної діагностики на етапі первинної ланки необхідна для успішної реалізації роботи наступних ланок надання допомоги, що ми намагаємось постійно запроваджувати на практичних заняттях державною та англійською мовами на додипломному та післядипломному етапах підготовки лікарів загальної практики – сімейної медицини з використанням накопичених нами описів у результаті власних клінічних спостережень [1, 2].

Наводимо результати власних клінічних спостережень особливостей перебігу раку яєчника. Вважаємо наданий опис демонстративним для обговорення під час практичних занять як державною, так і англійською мовами. Описане спостереження відбулося в Київській міській клінічній лікарні № 8, на базі якої ми готуємо лікарів на додипломному та післядипломному етапах державною та англійською мовами. Вважаємо доречним у процесі викладання онлайн та офлайн застосовувати не тільки поширені, а й рідкісні клінічні стани та аспекти їх лікування [1, 2].

Пацієнтка Ю., жінка, 44 роки, 02.02.23 госпіталізована до Київської міської клінічної лікарні № 8 зі скаргами на болі в епігастрії, збільшення живота в об'ємі, загальну млявість. Вважала себе хворою з початку січня, коли збільшився живіт, самостійно не лікувалася. 02.02.23 з наростанням зазначених скарг звернулася за медичною допомогою, машиною швидкої допомоги доставлена в КМКЛ № 8. Туберкульоз легень, венеричні захворювання, вірусні гепатити, ВІЛ-інфекцію в себе і родичів заперечує. Спадковість не обтяжена. Алергологічний анамнез не обтяжений. Було дві вагітності, одна з них завершилась медикаментозним абортom. З перенесених захворювань відзначає: 10 років тому – відкрита холецистектомія, 20 років тому – апендектомія. До лікарів з того часу не зверталась, у сімейного лікаря не спостерігалась.

Об'єктивний статус: загальний стан хворої середнього ступеня тяжкості. Положення в ліжку активне. Правильної статури, підвищеної вгодованості. Вага 74 кг, ріст 160 см. Шкіра і видимі слизові оболонки блідо-рожевого забарвлення. Патологічних висипань не виявлено. Периферичні лімфовузли не збільшені. Серцеві тони ритмічні, гучні. АТ 130/75 мм рт. ст., пульс 85 уд./хв, ритмічний, задовільного наповнення і напруження. У легенях жорстке дихання, хрипів немає. Язик вологий, обкладений білим нальотом. Живіт різко збільшений в об'ємі, округлої форми, при пальпації помірно болючий в епігастрії, де пальпується новоутворення, яке займає всю черевну порожнину, не болюче при пальпації. Симптом Шоткіна-Блумберга негативний. Симптом Пастернацького по обидва боки негативний. Сечовипускання та випорожнення не порушені. Per rectum: шкірні покриви періанальної ділянки не змінені. Тонус сфінктера підвищений. На відстані 7 см патології не виявлено. На рукавичці кал звичайного кольору.

Результати деяких лабораторних аналізів пацієнтки Ю. представлені в таблицях 1–7.

Таблиця 1. Результати загального аналізу крові хворої при госпіталізації (03.02.23)

Показник	Результат	Референтні значення
Гемоглобін, г/л	148,0	120,0–160,0
Еритроцити, Т/л	4,7	3,9–5,0
Гематокрит, %	41	36–48
Тромбоцити	212,0 × 10 ⁹ /л	180,0–320,0 × 10 ⁹ /л
Лейкоцити	7,2 × 10 ⁹ /л	4,0–9,0 × 10 ⁹ /л
Базофіли, %	5	2–4
Паличкоядерні нейтрофіли, %	2	2–5
Сегментоядерні нейтрофіли, %	44	49–65
Лімфоцити, %	39	24–39
Моноцити, %	10	4–9
ШОЕ, мм/ год	2,0	2–15

Таблиця 2. Результати біохімічного обстеження крові хворої при госпіталізації (03.02.2023)

Показник	Значення	Референтні значення
Білірубін загальний, мкмоль/л	31,0	8,5–20,5
прямий, мкмоль/л	16,0	25 %
непрямий, мкмоль/л	15,0	75 %
АЛТ, ОД	24	до 42
АСТ, ОД	40	до 32
Загальний білок г/л	72,0	65–85
Сечовина, ммоль/л	5,7	2,3–8,3
Креатинін, мкмоль/л	106,0	44,0–110,0
Глюкоза, ммоль/л	3,7	4,1–5,9

Таблиця 3. Результати загального аналізу сечі при госпіталізації (03.02.2023)

Показник	Значення	Референтні значення
Колір	Світло-жовтий	Світло-жовтий
Прозорість	Слабко каламутна	Прозора
Відносна густина	1039	1005–1028
Реакція	5,5	5,5–7,2
Білок	Не виявлено	Не виявлено
Глюкоза	Не виявлено	Не виявлено
Кетонові тіла	Не виявлено	Не виявлено
Уробілінові тіла	Не виявлено	Не виявлено
Білірубін	не виявлено	не виявлено
Еритроцити	0–1 в полі зору	1–2 в полі зору
Лейкоцити	3–5 в полі зору	2–8 в полі зору
Епітелій	Поодинокий	Поодинокий в полі зору
Циліндри	Поодинокі гіалінові	Поодинокі гіалінові
Бактерії	Не виявлено	Не виявлено
Слиз	Поодинокий	Поодинокий

Таблиця 4. Результати коагулограми пацієнтки при госпіталізації (03.02.2023)

Показник	Значення	Референтні значення
Протромбінова активність, %	88	90–105
Тромбіновий час, с	15	15+1
МНВ	1,15	0,93–1,14

Таблиця 5. Результати обстеження пацієнтки на специфічні онкомаркери (03.02.2023)

Показник	Значення	Референтні значення
Ранній онкомаркер яєчників HE-4, пмоль/л	54,4	<70
Онкомаркер яєчників СА 125, од./мл	54	<35

Таблиця 6. Результати загального аналізу сечі (09.02.2023)

Показник	Значення	Референтні значення
Колір	Світло-жовтий	Світло-жовтий
Прозорість	Мутна	Прозора
Відносна густина	1032	1005–1028
Реакція	5,5	5,5–7,2
Білок	0,26 г/л	Не виявлено
Глюкоза	Не виявлено	Не виявлено
Кетоніві тіла	Не виявлено	Не виявлено
Уробілінові тіла	Не виявлено	Не виявлено
Білірубін	не виявлено	не виявлено
Еритроцити	до 6 в полі зору	1–2 в полі зору
Лейкоцити	до 40 в полі зору	2–8 в полі зору
Епітелій	Незначний	Поодинокий в полі зору
Циліндри	Поодинокі гіалінові	Поодинокі гіалінові
Бактерії	Не виявлено	Не виявлено
Слиз	Поодинокий	Поодинокий

Таблиця 7. Результати дослідження загального аналізу крові хворої (09.02.23)

Показник	Результат	Референтні значення
Гемоглобін, г/л	150,0	120,0–160,0
Еритроцити, Т/л	4,9	3,9–5,0
Гематокрит, %	44	36–48
Тромбоцити	$291,0 \times 10^9/\text{л}$	$180,0\text{--}320,0 \times 10^9/\text{л}$
Лейкоцити	$13,5 \times 10^9/\text{л}$	$4,0\text{--}9,0 \times 10^9/\text{л}$
Паличкоядерні нейтрофіли, %	11	2–5
Сегментоядерні нейтрофіли, %	61	49–65
Лімфоцити, %	20	24–39
Моноцити, %	4	4–9
ШОЕ, мм/год	20,0	2–15

Результати деяких інструментальних досліджень хворої Ю.

КТ ОЧП з контрастом (03.02.23): кардіомегалія, асцит, дифузні зміни паренхіми печінки. Гіперпневматоз кишечника. Помірна пієлокалікоектазія справа. Дегенеративні зміни грудного відділу хребта. Кістозно-солідне об'ємне утворення правого яєчника з поширенням у черевну порожнину (рис. 1).

**Рис. 1.** Кістозно-солідне об'ємне утворення правого яєчника з поширенням у черевну порожнину.

УЗД ОЧП та малого таза (02.02.23): дифузні зміни паренхіми печінки. Дифузні зміни паренхіми нирок. У черевній порожнині візуалізується об'ємне утворення із рідинного та солідного компонентів, розміром приблизно $35,0 \times 30,0$ см з гетерогенним утвором усередині $6,8 \times 6,0$ см. Асцит.

Оглядова рентгенографія ОГП та ОЧП (03.02.23): легеневі поля без вогнищевих інфільтративних змін. Вільного повітря в черевній порожнині не виявлено.

ЕКГ (02.02.23): ритм синусовий, правильний, ЧСС 91 /хв. ЕВС – правильне положення.

Консультація гінеколога (06.02.23): пухлина черевної порожнини великих розмірів, яка, найвірогідніше, виходить з правого яєчника. Аденоміоз. Деформація шийки матки після пологів. Поліп цервікального каналу.

Рекомендоване оперативне втручання в плановому порядку в об'ємі екстирпації матки з додатками з подальшим патогістологічним дослідженням.

Пап-тест традиційний (07.02.23) – плоскоклетинне інтраепітеліальне ураження низького ступеня.

На основі зазначених клінічних даних, лабораторних та інструментальних обстежень, консультацій суміжних спеціалістів було встановлено такий попередній діагноз: пухлина черевної порож-

нини великих розмірів, яка, найвірогідніше, виходить із правого яєчника (Кістома?). Поліп цервікального каналу.

Хворій було показано оперативне втручання в обсязі екстирпації матки з додатками. Видалення пухлини правого яєчника. Лімфодисекція та біопсія тазових і парааортальних лімфовузлів.

Після обробки операційного поля під загальним знеболюванням виконана верхньо-нижня серединна лапаротомія. При відкритті черевної порожнини виявлена пухлина розміром 40,0 × 30,0 см, вага 7–8 кг, яка займала всю черевну порожнину (рис. 2). Виділилось до 300–400 мл прозорої асцитичної рідини. Новоутворення не було спаяне з органами черевної порожнини, виходило з правих додатків матки. Пухлина видалена. Матка звичайних розмірів, рухома, ліві додатки без морфологічних змін. Матка з лівими додатками видалена. Патології з боку петель тонкої та товстої кишки, шлунка, селезінки, очеревини, сальника не було виявлено. Нижній край печінки гладкий. Здійснена лімфодисекція тазових і парааортальних лімфатичних вузлів, перитонізація, туалет черевної порожнини, ПХВ-дренаж у малий таз. Здійснено пошарове зашиття передньої черевної стінки, накладена асептична пов'язка. Загальна крововтрата становила 50 мл. Виділена катетером сеча без особливостей, 200 мл.

Виділені матеріали (пухлина правого яєчника, матка з додатками, очеревина малого таза 2,0 × 1,0 см, парааортальні лімфатичні вузли та з малого таза) відправлені на патогістологічне дослідження.

Патогістологічне дослідження виявило муцинозну папілярну цистаденокарциному яєчника, гідросальпінкс, склероз фолікулів яєчника, гіперплазію лімфоїдної тканини без метастазів пухлини.

Встановлено остаточний діагноз: муцинозна папілярна цистаденокарцинома яєчника. T1N0Mx ст. 2, кл. група II.

Після оперативного втручання післяопераційна рана загоїлась первинним натягом, загальний стан покращився (рис. 3).

Здійснена консервативна терапія: цефуроксим, омепразол, диклофенак, парацетамол, кетопрофен, еноксипарин, бетадинові свічки, прозерин, метоклопрамід. У задовільному стані виписана на амбулаторне лікування 13.02.23 під нагляд сімейного лікаря, надані рекомендації звернутись у Київський міський онкологічний центр.

Висновки

Під час практичних занять державною та англійською мовами на додипломному та післядипломному етапах ми розглядаємо



Рис. 2. Видалена пухлина яєчника розміром 40,0 × 30,0 см, вагою 7–8 кг, яка займала всю черевну порожнину.



Рис. 3. Стан хворої після оперативного втручання.

цей клінічний випадок у контексті важливості своєчасного аналізу скарг, клініко-лабораторних даних пацієнта для встановлення діагнозу та вибору тактики лікування, ефективність якої значною мірою залежить від своєчасного залучення різних етапів медичної допомоги як необхідного фактора успішної реалізації лікарської діяльності. Клінічна настороженість на первинному етапі лікарів загальної практики – сімейної медицини, завданням яких є спостереження, диспансеризація та виявлення хвороб серед груп населення, є запорукою успіху роботи лікарів-спеціалістів вторинної та третинної ланок.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Рішення хірурга щодо ампутації після відмороження – основа наступної успішної діяльності лікаря загальної практики – сімейної медицини (власні клінічні спостереження й досвід викладання державною та англійською мовами) / Рейзін Д. В., Рейзін В. І., Рудіченко В. М., Соколенко А. Л. // Ліки України. – 2022. – № 5–6. – С. 33–37.
2. Рудіченко В. М. Актуальність застосування англійських мережевих засобів у викладанні зі спеціальності «загальна практика – сімейна медицина» державною та англійською мовами на додипломному та післядипломному етапах / В. М. Рудіченко // Проблеми модернізації України: [зб. наук. пр.] ; МАУП. – К.: МАУП, 2022. – Вип. 15: Матеріали VI Всеукраїнської звітної науково-практичної конференції «Проблеми і перспективи соціально-економічного розвитку в умовах модернізаційних процесів в Україні та світі» (Київ, Міжрегіональна Академія управління персоналом, 8 грудня 2022 р.) / редкол. : М. Ф. Гончаренко [голова] [та ін.]. – 2023. – 346 с.
3. Adam R. A. Malignant ascites: Past, present, and future / R. A. Adam, Y. G. Adam // J. Am. Coll. Surg. – 2004. – Vol. 198. – P. 999–1011.
4. Ahmed N. Getting to know ovarian cancer ascites: Opportunities for targeted therapy-based translational research / N. Ahmed, K. L. Stenvers // Front. Oncol. – 2013. – Vol. 3. – 256 p.
5. Banks E. The epidemiology of ovarian cancer / E. Banks // Methods Mol. Med. – 2001. – Vol. 39. – P. 3–11.
6. Becker G. Malignant ascites: Systematic review and guideline for treatment / G. Becker, D. Galandi, H. E. Blum // Eur. J. Cancer. – 2006. – Vol. 42. – P. 589–597.
7. Long-term follow-up and prognostic factors in ovarian carcinoma. The radiumhemmet series 1958 to 1973 / E. Bjorkholm, F. Pettersson, N. Einhorn [et al.] // Acta Radiol. Oncol. – 1982. – Vol. 21. – P. 413–419.
8. Ovarian carcinoma ascites spheroids adhere to extracellular matrix components and mesothelial cell monolayers / K. M. Burleson, R. C. Casey, K. M. Skubitz [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2004. – Vol. 93. – P. 170–181.
9. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention / J. W. Carlson, A. Miron, E. A. Jarboe [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26(25). – P. 4160–4165.
10. Chang S. J. Impact of complete cytoreduction leaving no gross residual disease associated with radical cytoreductive surgical procedures on survival in advanced ovarian cancer / S. J. Chang, R. E. Bristow, H. S. Ryu // Ann. Surg. Oncol. – 2012. – Vol. 19. – P. 4059–4067.

11. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2015. – Vol. 136. – P. E359–E386.
12. The untapped potential of ascites in ovarian cancer research and treatment / C. E. Ford, B. Werner, N. F. Hacker, K. Warton // *Br. J. Cancer.* – 2020. – Vol. 123. – P. 9–16.
13. Garrison R. N. Mechanisms of malignant ascites production / R. N. Garrison, R. H. Galloway, L. S. Heuser // *J. Surg. Res.* – 1987. – Vol. 42. – P. 126–132.
14. Intraperitoneal bevacizumab for the palliation of malignant ascites in refractory ovarian cancer / C. A. Hamilton, G. L. Maxwell, M. R. Chernofsky [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2008. – Vol. 111. – P. 530–532.
15. Carcinoma of the ovary / A. P. Heintz [et al.] // *J. Epidemiol. Biostat.* – 2001. – Vol. 6. – P. 107–138.
16. Hodge C. Palliation of malignant ascites / C. Hodge, B. D. Badgwell // *J. Surg. Oncol.* – 2019. – Vol. 120. – P. 67–73.
17. Hogberg T. Monitoring CA 125 serum levels during early chemotherapy is an excellent prognostic method in advanced ovarian cancer / T. Hogberg, B. Kagedal // *Gynecol. Oncol.* – 1993. – Vol. 48. – P. 413–414.
18. Clinical significance of ascites in epithelial ovarian cancer / H. Huang, Y. J. Li, C. Y. Lan [et al.] // *Neoplasma.* – 2013. – Vol. 60. – P. 546–552.
19. Hudson L. G. Phenotypic plasticity of neoplastic ovarian epithelium: Unique cadherin profiles in tumor progression / L. G. Hudson, R. Zeineldin, M. S. Stack // *Clin. Exp. Metastasis.* – 2008. – Vol. 25. – P. 643–655.
20. Low-grade serous ovarian cancer: A review / A. Kaldawy, Y. Segev, O. Lavie [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2016. – Vol. 143. – P. 433–438.
21. Kim S. Ascites modulates cancer cell behavior, contributing to tumor heterogeneity in ovarian cancer / S. Kim, B. Kim, Y. S. Song // *Cancer Sci.* – 2016. – Vol. 107. – P. 1173–1178.
22. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship / D. W. Kindelberger [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2007. – Vol. 31. – P. 161–169.
23. Kippes E. Meeting the challenge of ascites in ovarian cancer: New avenues for therapy and research / E. Kippes, D. S. Tan, S. B. Kaye // *Nat. Rev. Cancer.* – 2013. – Vol. 13. – P. 273–282.
24. Kurman R. J. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma / R. J. Kurman // *Ann. Oncol.* – 2013. – Vol. 24, Suppl 10. – P. 16–21.
25. Hereditary ovarian cancer heterogeneity in age at onset / H. T. Lynch, P. Watson, J. F. Lynch [et al.] // *Cancer.* – 1993. – Vol. 71. – P. 573–581.
26. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome / F. Medeiros [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2006. – Vol. 30. – P. 230–236.
27. Flow-induced shear stress confers resistance to carboplatin in an adherent three-dimensional model for ovarian cancer: A role for EGFR-targeted photoimmunotherapy informed by physical stress / S. Nath, M. Pigula, A. P. Khan [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9. – P. 924.
28. A review of principal studies on the development and treatment of epithelial ovarian cancer in the laying hen *Gallus gallus* / P. Pal, K. N. Starkweather, K. H. Hales, D. B. Hales // *Compar. Med.* – 2021. – Vol. 71. – P. 271–284.
29. Parsons S. L. Malignant ascites / S. L. Parsons, S. A. Watson, R. J. C. Steele // *Br. J. Surg.* – 1996. – Vol. 83. – P. 6–14.
30. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology / Prat J. // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol. 23, Suppl 10. – P. 111–117.
31. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) guidelines for ovarian cancer surgery / D. Querleu [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2017. – Vol. 27. – P. 1534–1542.
32. Malignant ascites in ovarian cancer: cellular, acellular, and biophysical determinants of molecular characteristics and therapy response / B. P. Rickard, C. Conrad, A. J. Sorrin [et al.] // *Cancers.* – 2021. – Vol. 13. – P. 4318–4365.
33. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada / H. A. Risch [et al.] // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2006. – Vol. 98. – P. 1694–1706.
34. Flow induces epithelial-mesenchymal transition, cellular heterogeneity and biomarker modulation in 3D ovarian cancer nodules / I. Rizvi, U. A. Gurkan, S. Tasoglu [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2013. – Vol. 110. – P. E1974–E1983.
35. Sangisetty S. L. Malignant ascites: A review of prognostic factors, pathophysiology and therapeutic measures / S. L. Sangisetty, T. J. Miner // *World J. Gastrointest. Surg.* – 2012. – Vol. 4. – P. 87–95.
36. Shen-Gunther J. Ascites as a predictor of ovarian malignancy / J. Shen-Gunther, R. S. Mannel // *Gynecol. Oncol.* – 2002. – Vol. 87. – P. 77–83.
37. Shih I. M. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis / I. M. Shih, R. J. Kurman // *Am. J. Pathol.* – 2004. – Vol. 164. – P. 1511–1518.
38. Cancer statistics, 2021 / R. L. Siegel, K. D. Miller, H. E. Fuchs, A. Jemal // *CA Cancer J. Clin.* – 2021. – Vol. 71. – P. 7–33.
39. The role of the microbiome in ovarian cancer: mechanistic insights into oncobiome and to bacterial metabolite signalling / A. Sipos, G. Ujlaki, E. Miko [et al.] // *Mol. Med.* – 2021. – Vol. 27. – P. 33–3.
40. Smith E. M. The current and future management of malignant ascites / E. M. Smith, G. C. Jayson // *Clin. Oncol. R. Coll. Radiol.* – 2003. – Vol. 15. – P. 59–72.
41. Smolle E. Malignant ascites in ovarian cancer and the role of targeted therapeutics / E. Smolle, V. Taucher, J. Haybaeck // *Anticancer Res.* – 2014. – Vol. 34. – P. 1553–1561.
42. Sorbe B. Importance of histologic grading in the prognosis of epithelial ovarian carcinoma / B. Sorbe, B. Frankendal, B. Veress // *Obstet. Gynecol.* – 1982. – Vol. 59. – P. 576–582.
43. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference / G. C. Stuart [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2011. – Vol. 21. – P. 750–755.
44. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2021. – Vol. 71. – P. 209–249.
45. Global cancer statistics, 2012 / L. A. Torre [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2015. – Vol. 65. – P. 87–108.
46. Ovarian cancer statistics, 2018 / L. A. Torre, B. Trabert, C. E. DeSantis [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2018. – Vol. 68. – P. 284–296.
47. Malignant ascites promote adhesion of ovarian cancer cells to peritoneal mesothelium and fibroblasts / P. Uruski, J. Mikula-Pietrasik, M. Pakula [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22. – P. 4222.
48. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas / K. C. Wiegand [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 1532–1543.
49. Arbeitsgemeinschaft gynaekologische onkologie ovarian cancer study group. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft gynaekologische onkologie ovarian cancer study group (AGO-OVAR) / P. Wimberger, N. Lehmann, R. Kimmig [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2007. – Vol. 106. – P. 69–74.
50. Significantly greater expression of ER, PRR, and ECAD in advanced-stage low-grade ovarian serous carcinoma as revealed by immunohistochemical analysis / K. K. Wong, K. H. Lu, A. Malpica [et al.] // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2007. – Vol. 26. – P. 404–409.
51. Losartan treatment enhances chemotherapy efficacy and reduces ascites in ovarian cancer models by normalizing the tumor stroma / Y. Zhao, J. Cao, A. Melamed [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2019. – Vol. 116. – P. 2210–2219.

Summary

Participation in time of the different stages of medical help is the necessary factor for the success of realization of practical medical activity (with the description of own observations of ovarian cancer clinical case and its using at classes in State language and in English)

V. M. Rudichenko¹, I. P. Khomenko², V. I. Reizin², O. I. Mashchenko², D. V. Reizin², A. L. Sokolenko¹, V. V. Torpan³

¹O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Kyiv City Clinical Hospital No. 8, Kyiv, Ukraine

³Communal non-profit enterprise Center of primary medical and sanitary care No. 1, Kyiv, Ukraine

Ovarian cancer is a second by the rate gynecological malignant disorder in developed countries and has one of the worst prognosis and mortality rate. In comparison to other gynecological malignant disorders (cervical, uterine, vaginal, vulvar), patients with ovarian cancer suffer from the biggest mortality rate. Because of the absence of the early detection methods patients most common are identified at developed stage (III or IV by FIGO), thus with limited possibilities for treatment. Epithelial ovarian cancer is the most common type of ovarian cancer with 90 % of all reported cases. This cancer is divided in five histotypes: high-grade serous, low-grade serous, mucinous, endometrioid and clear-cell. Histotypes are different in morphology of tumor cells, clinical manifestations intensity, systemic effect and response to treatment. General clinical hardship of ovarian cancer detection on early stages due to the lack of definite semiotic picture produces the big role of primary care specialists for the systemic evaluation of the female health state with consideration of the "small signs" of the disorder, which progress constantly and with time will be transformed to obvious morphological oncomanifestations. Article contains the results of own clinical observations of the features of ovarian cancer. We consider this description as demonstrative for the analysis at practical classes in State language and in English.

Key words: ovarian cancer, epithelial ovarian cancer, stages of medical help, general practitioner-family physician

Стаття надійшла в редакцію: 05.07.2023

Стаття пройшла рецензування: 12.07.2023

Стаття прийнята до друку: 19.07.2023

Received: 05.07.2023

Reviewed: 12.07.2023

Published: 19.07.2023

УДК 616.94-053.2/.5-008-07-08-037.72

І. М. ЯЧНИК, Н. П. КАРПЕНКО, О. В. МЕТЛЕНКО, Р. В. РЕГОТУН, Є. Л. МАРКІН, Є. А. ЛИСЕНКО

/Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна
Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», Київ, Україна/

Синдром жовтяниці в хірургії та інтенсивній терапії

Резюме

Стаття присвячена вивченню синдрому жовтяниці в педіатрії, особливостям класифікації, патогенезу та діагностики цієї патології. Наголошено, що при диференційній діагностиці слід визначити природу жовтяниці, встановити її належність до тієї чи іншої групи, а потім вже аналізувати клініко-лабораторні показники усередині групи.

Ключові слова: жовтяниця, білірубін, гепатоцити

Жовте забарвлення шкіри є добре видимою ознакою, яка привертає увагу не тільки лікарів, а й самого хворого та його оточення, тому діагностика синдрому жовтяниці не становить труднощів. Значно складніше визначити причину жовтяниці, адже вона трапляється при багатьох інфекційних та неінфекційних захворюваннях. Здійснювати диференційну діагностику з виділенням етіологічно значущого фактора найчастіше доводиться інфекціоністам, оскільки, виявивши у пацієнта жовтяницю, лікарі починають підозрювати насамперед вірусні гепатити.

Мета – вивчити синдром жовтяниці в педіатрії, розібрати патогенез та діагностику.

Матеріали і методи дослідження

Жовтяниця (з грецької *icterus*) – жовте забарвлення шкірних покривів і видимих слизових оболонок у результаті накопичення пігменту білірубину в сироватці крові та наступного його відкладання у тканинах унаслідок порушення динамічної рівноваги між швидкостями його утворення і виділення [1].

Нормальні показники загального білірубину сироватки крові становлять 3,4–20,4 мкмоль/л, непрямий (некон'югований, вільний) білірубін представлений значеннями до 16,5 мкмоль/л, прямий (кон'югований, зв'язаний) білірубін – від 0 до 5,1 мкмоль/л. Синдром жовтяниці можна визначити при об'єктивному огляді пацієнта при значеннях білірубину на рівні 40–70 мкмоль/л. Яскрава жовтяниця спостерігається при показниках вище 120 мкмоль/л [2, 3].

Причиною будь-якої жовтяниці є порушення рівноваги між утворенням і виділенням білірубину. Загальноприйнятою є патогенетична класифікація жовтяниць, запропонована А. Ф. Блюгер у 1968 р., згідно з якою виділяють жовтяницю надпечінкову (гемолітичну), печінкову і підпечінкову (механічну). Але необхідно брати до уваги, що «чисті форми» жовтяниці зазвичай не трапляються, оскільки при гемолітичній жовтяниці приєднується механічний компонент унаслідок згущення жовчі і закупорювання жовчних проток; до механічної жовтяниці приєднується ураження клітин печінки, вона набуває характеру паренхіматозної тощо.

Загальною для всіх жовтяниць біохімічною ознакою є підвищення рівня білірубину в сироватці крові.

Основна частина білірубину утворюється із гему: 80 % при руйнуванні старіючих еритроцитів у клітинах ретикулоендотеліальної системи і 20 % – при руйнуванні інших гемопroteїнів. Спочатку гем перетворюється на білівердин (зелений пігмент), далі – на білірубін (помаранчевий колір). Цей нерозчинний у воді білірубін називають непрямим (некон'югованим, вільним) білірубіном. Він не проходить крізь нирковий фільтр і не потрапляє в сечу (гідрофобність), але він добре розчиняється в ліпідах, тому легко накопичується в жировій тканині (ліпофільність). Непрямий білірубін транспортується у плазмі у вигляді стійкої сполуки з альбуміном. Захоплення білірубину печінкою відбувається швидко, але без поглинання зв'язаного з ним альбуміну плазми. Непрямий білірубін у гепатоцитах зв'язується з глюкуроновою кислотою з утворенням прямого (кон'югованого, зв'язаного) білірубину, що забезпечує його гідрофільність і може виділятися із сечею.

Прямий білірубін секретується в жовчні каналці разом з іншими складовими частинами жовчі і далі надходить у кишечник. У кишечнику під дією бактерійної флори відбувається декон'югація пігменту і поновлення його до різних сполук, які називаються стеркобіліногенами. Більша їх частина виділяється з хімусом, що надає випорожненням коричневого кольору. Частина білірубину (близько 20 %) і стеркобіліногену абсорбується в кишечнику, перетворюючись у крові на уробіліноген, повторно екскретується в жовч, а невелика частина виводиться із сечею. Також у нирках екскретується прямий білірубін, чим пояснюється темний колір сечі при печінковій (паренхіматозній) і підпечінковій жовтяниці, тоді як при надпечінковій жовтяниці білірубину у сечі немає, тож її колір не змінюється. В діагностиці жовтяниць необхідно оцінювати всі етапи руйнування і транспортування гемоглобіну: від руйнування еритроцитів до виділення білірубину з жовчю і нирками [4].

Іноді за жовтяницю приймають своєрідне жовтувато-помаранчеве забарвлення шкіри при збільшеному надходженні каротину з харчуванням. Це часто буває у дітей при надлишковому вживанні продуктів, до складу яких входить каротин, і соків із них (морква, гарбуз, апельсини, хурма та інші). При цьому шкіра

забарвлюється поступово, набуваючи жовтувато-помаранчевого відтінку. Особливо виділяється забарвлення на шкірі долонь, підшов, у ділянці підборіддя, навколо великих суглобів, при цьому склери не жовті. Розміри печінки не змінюються. Показники білірубину в нормі. Для виключення жовтяниці при такому стані достатньо уважно оглянути пацієнта і вивчити анамнез. Раціональне харчування приводить до відновлення нормального забарвлення шкіри [2, 5, 6].

При диференційній діагностиці слід визначити природу жовтяниці, встановити її належність до тієї чи іншої групи, а потім вже аналізувати клініко-лабораторні показники усередині групи.

Надпечінкова жовтяниця обумовлена надлишком утворення білірубину, який перевищує спроможність печінки до його виділення. Її часто називають «гемолітичною», оскільки в основі лежить патологічний гемоліз, пов'язаний зі скороченням тривалості життя еритроїдної клітини за рахунок її руйнування. Причинами розвитку є гемолітичні анемії (мембранопатії, гемоглобіно- і ферментопатії, автоімунна анемія), механічні гемолітичні анемії (ГВС, ДВЗ-синдром, синдром Машковця, ушкодження клапанів серця, укуси змії тощо), гемолітична хвороба новонароджених, переливання несумісної крові, отруєння гемолітичними отрутами, свинцем. Це захворювання об'єднує гемоліз еритроцитів, у зв'язку з чим підвищується рівень непрямого білірубину в крові, відзначається збільшення стеркобіліногену в хімусі і уробіліногену в сечі. Клінічно спостерігають різний ступінь жовтяничного забарвлення слизових оболонок і шкіри (насамперед змінюється колір склер), потемніння сечі (особливо характерне для внутрішньосудинного гемолізу), збільшення печінки і селезінки. Лабораторні ознаки – зниження рівня гемоглобіну, еритроцитів, збільшення числа ретикулоцитів, концентрації непрямого білірубину (який рідко перевищує 3–5 норм), лактатдегідрогенази (ЛДГ), прискорення ШОЕ. Також досліджують осмотичну стійкість еритроцитів і оцінюють реакцію Кумбса. Активність печінковоклітинних ферментів не змінюється [7].

У дітей із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФД) уперше виявити гемолітичну анемію дозволяє прийом лікарських засобів (нітрофурані, налідиксова кислота, сульфаніаміди, препарати для лікування туберкульозу, аспірин, аскорбінова кислота, вітамін К, триметоприм та інші), які провокують розвиток гемолітичного кризи.

Іншими рідкісними причинами збільшення рівня непрямого білірубину з розвитком жовтяниці можуть бути великі гематоми, інфаркти різних органів, порушення зв'язування білірубину з альбуміном (при прийомі деяких лікарських препаратів).

Печінкова жовтяниця є найчисленнішою групою за можливи-ми причинами порушення білірубінового обміну і може бути обумовлена ізольованим або комбінованим порушенням захоплення, зв'язування (кон'югації) і виведення (екскреції) білірубину гепатоцитами. Підвищення рівня білірубину (прямої або непрямої фракції) залежить від того, яка функція гепатоцитів страждає. Але найчастіше при печінковій жовтяниці виявляють підвищення прямої фракції білірубину.

Порушення захоплення і зв'язування білірубину супроводжується підвищенням у крові рівня непрямого білірубину. Порушення виділення білірубину характеризується підвищенням рівня прямого (зв'язаного) білірубину і виділенням його із сечею. Часто при роз-

витку печінкової жовтяниці порушується не одна, а декілька функцій гепатоцита. Так, при гострих і хронічних гепатитах спостерігається порушення екскреції і частково – захоплення білірубину; порушення захоплення і кон'югації спостерігають при синдромах Жильбера, Криглера–Надьяра тощо.

Більшість гострих, а також хронічних захворювань печінки, незважаючи на різні механізми ураження гепатоцитів, крім синдрому жовтяниці, можуть супроводжуватись розвитком синдрому цитолізу, що характеризується підвищенням рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лактатдегідрогенази; мезенхімально-запального синдрому (підвищення концентрації загального білка, β - і γ -глобулінів, IgA, IgG, IgM, зміна показників осадкових колоїдних проб). Розвиток холестатичного синдрому клінічно проявляється явною і тривалою жовтяницею, яка згодом набуває зеленуватого відтінку, значним збільшенням печінки у розмірах, свербіжем шкіри, стійкою прямою гіпербілірубінемією, підвищенням рівнів лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази (ГГПТ), холестерину, тригліцеридів.

У частини пацієнтів із захворюваннями печінки і жовчовивідних шляхів розвивається гостра печінкова недостатність – клінічний синдром, який супроводжується гострим некрозом клітин печінки, для якого характерні розвиток жовтяниці, зменшення розміру печінки, кома і лабораторні маркери гепатоцелюлярної недостатності; зниження рівня загального білка, альбумінів, протромбінового індексу, холінестерази, холестерину, фібриногену, сечовини, глюкози [5, 8–10].

Розвиток печінкових жовтяниць спостерігають при багатьох інфекційних захворюваннях і, насамперед, при вірусних гепатитах. На сьогодні відомо дев'ять самостійних нозологічних форм – це гепатити А, В, С, D, E, F, G, TT і SEN. Найкраще вивчені гепатити А, В, С, D, E. Діагностика гострих вірусних гепатитів починається зі знань епідеміологічного фону щодо гепатиту А у регіоні перебування. При зборі анамнезу необхідно уточнювати дані про виїзд в ендемічну місцевість щодо гепатиту А, наявність контакту з хворими на гепатит А, дані про трансфузії, оперативні втручання, ін'єкції, інструментальні обстеження, процедури гемодіалізу, стоматологічне лікування та інші маніпуляції (медичні і немедичні, пов'язані з ураженням шкіри і слизових оболонок); незахищені статеві та побутові контакти з хворими на гострі й хронічні форми вірусних гепатитів, носіями HBsAg, вживання ін'єкційних наркотиків за 6 місяців до захворювання.

Клінічні та лабораторні симптоми різних форм гострих вірусних гепатитів добре вивчені. Всі маніфестні форми гострих вірусних гепатитів об'єднує циклічний перебіг із послідовною зміною інкубаційного, переджовтяничного, жовтяничного періодів захворювання і періоду реконвалесценції. Жовтяничний період починається з появи жовтяниці різної інтенсивності, яка спочатку стає помітною на слизових оболонках, а далі – на шкірних покривах. Гепатомегалія і спленомегалія корелює зі ступенем тяжкості хвороби. Спленомегалія частіше реєструється у дітей раннього віку.

Прямий білірубін із крові фільтрується в сечу і починає визначатися у ній з кінця переджовтяничного періоду, паралельно з цим у сечі збільшується обсяг уробіліногену. У міру наростання внутрішньопечінкового блоку жовчовивідних шляхів рівень прямого

білірубину в сечі зростає, а уробіліногену – знижується. В період реконвалесценції спостерігається зворотна динаміка. Підтвердженням порушення білірубінного обміну (кон'югації і більшого ступеня екскреції) є приріст рівня загального білірубину в сироватці крові з переважанням прямої фракції, лужної фосфатази, ГТП і холестерину. Розвиток синдрому цитолізу з високим ступенем вірогідності підтверджує діагноз гострого гепатиту. При тяжких формах вірусних гепатитів може розвинути гепатоцелюлярна недостатність. У діагностиці вірусних гепатитів використовують ІФА і ПЛР-діагностику.

У 70 % випадків причиною розвитку хронічних гепатитів є гепатотропні віруси В, С, D і G. Синдром жовтяниці реєструється рідко. З переходом у цироз жовтяниці є постійною. Холестатичний синдром зі стійкою прямою гіпербілірубінемією в дитячій практиці трапляється рідко, як правило, в передпубертатному періоді [2, 5, 6, 8–10].

Паренхіматозний гепатит із розвитком жовтяниці може розвиватись при інфекційному мононуклеозі, лептоспірозі, ерсиніозних інфекціях, при парвовірусній і ентеровірусній інфекціях, туберкульозі, сифілісі, при глистяних інвазіях (токсокароз, ехінокоз, опісторхоз), лейшманіозі та інших. Особливістю прояву жовтяниці є поява її в пік захворювання на фоні синдрому інтоксикації і специфічних для такого захворювання ураження органів і систем, розвиток гепато- або гепатоспленомегалії. Безжовтяничні варіанти гепатитів реєструються при вказаних захворюваннях значно частіше.

Синдром жовтяниці як прояв паренхіматозного гепатиту може бути при сепсисі. Жовтяниці як правило помірна і не відповідає значній тяжкості інфекційного процесу. Септичні форми захворювання як самостійні клінічні форми, характерні для лістеріозу (включно з уродженням), сальмонельозу, черевного тифу. Частіше вони трапляються у дітей перших трьох років життя або імунокомпрометованих пацієнтів [5, 6, 11, 12].

Ураження печінки можуть викликати майже всі герпесвіруси (HHV-1 – HHV-7), але гепатотропна дія доведена у HHV-4 (Епштейна–Барр вірус), HHV-5 (цитомегаловірус), HHV-6. Розвиток синдрому жовтяниці при цьому характерний як при гострих, так і при гепатитах із хронічним перебігом. Клінічні прояви і лабораторні показники принципово не відрізнялися від таких же при вірусних гепатитах у дітей загалом. Гепатит при цьому може розвиватись не тільки в імунокомпрометованих пацієнтів у рамках генералізованих форм захворювання, а й в імунокомпетентних як самостійна клінічна форма. При цьому трапляються вроджені та набуті форми гепатитів. Спектр герпесіндукованих уражень печінки досить широкий: від безсимптомного гепатиту (гострий і хронічний) до фульмінантних форм, цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми.

У всіх дітей із вродженим ЦМВ-гепатитом ураження печінки поєднується зі зміною інших органів і систем, серед яких найчастіше трапляється ураження жовчовивідних проток із формуванням вади розвитку (атрезії і кісти). При ЦМВ-гепатиті закономірний розвиток синдрому холестазу. Вроджений ЦМВ-гепатит у 1/3 пацієнтів призводить до розвитку цирозу печінки. Поява жовтяниці при ЦМВ-інфекції може бути пов'язана також із підвищеним гемолізом еритроцитів [5, 12–14].

Автоімунний гепатит характеризується широким спектром клінічних проявів – від безсимптомних до тяжкого з наявністю позапечінкових проявів (автоімунний тиреоїдит, виразковий коліт, гемолітична анемія, ідіопатична тромбоцитопенія тощо) або без них. Автоімунний гепатит може мати гострий перебіг, що нагадує гострий гепатит. Жовтяниці при різних варіантах початку захворювання може проявитись в різні строки і мати різну інтенсивність. У всіх пацієнтів відзначається гепато- або гепатоспленомегалія. В гемограмі спостерігають прискорену ШОЕ, помірну тромбоцитопенію, рідше – лейкопенію і анемію, також слід звернути увагу на підвищення рівня γ -глобуліну, IgG. Діагностика ґрунтується на виявленні автоантитіл до клітин гладкої мускулатури, антинуклеарних, антимітохондріальних антитіл [15].

Пігментні гепатози також перебігають із розвитком жовтяниці, передусім за рахунок підвищення рівня непрямої фракції (синдром Крігlera–Найяра, Жильбера), або обох фракцій (Ротора і Дабіна–Джонсона) без суттєвого підвищення рівня трансфераз. Відзначається незначне збільшення печінки, можуть бути прояви астеносенесцентного і диспепсичного синдромів.

Найчастіше із вивчених пігментних гепатозів трапляється синдром Жильбера. У пацієнтів спостерігається набутий частковий дефект захоплення і кон'югації непрямого білірубину. Жовтяниці різної інтенсивності: від субіктеричності склер до жовтяничного забарвлення шкірних покривів з періодичним його підсиленням. Лабораторні показники характеризуються підвищенням рівня непрямого білірубину, нормальним або субнормальним рівнем печінкових ферментів. Частіше зазнають ураження хлопчики в передпубертатний та пубертатний періоди.

Синдром Дабіна–Джонсона може проявитись у будь-якому віці. В основі розвитку цього синдрому лежить дефект транспорту прямого білірубину у просвіт жовчних каналців. Періодично з'являється жовтяниці, її прояви слабкі або помірні. Синдром Крігlera–Найяра може бути двох типів. При першому типі реєструється повний дефект кон'югації білірубину і підвищення рівня непрямого білірубину до 300–850 мкмоль/л. Проявляється в перші години і в перші дні після народження різкою жовтяницею і тяжкими неврологічними порушеннями внаслідок білірубінової енцефалопатії. Може відзначатися активність амінотрансфераз. Більш доброякісний – другий тип цього синдрому. В основі цього варіанту лежить недостатність глюкуронілтрансферазної системи. Захворювання починається на першому році життя і перебігає без ураження центральної нервової системи. Синдром Ротора вперше проявляється в дитячому віці. В основі розвитку цього синдрому лежить поєднання дефектів екскреції і захоплення білірубину. В сироватці крові виявляють 3–6-разове збільшення рівня загального білірубину, який на 50 % і більше представлений прямою фракцією. Сеча темна за рахунок прямого білірубину. До пігментних гепатозів належать синдром Мейленграхта і синдром Калька, які дуже нагадують синдром Жильбера. В першому випадку характерна переїмжна гіпербілірубінемія в період статевого дозрівання, а в другому – непряма гіпербілірубінемія після гострого вірусного гепатиту [2, 4, 6].

Синдром жовтяниці може розвиватись при первинному склерозивному холангіті за рахунок холестазу, а також при вродженому фіброзі печінки у випадку розвитку холангіту [16–18].

Токсичне ураження печінки та ураження печінки лікарськими препаратами. Гепатотоксичні речовини можуть викликати гостре, підгостре і хронічне ураження печінки з широким спектром клінічних синдромів і морфологічних змін, із можливим розвитком гепатиту і цирозу. Клінічні прояви будуть визначатися індивідуальною чутливістю організму до діючих речовин, дозою препарату, тривалістю дії.

Гепатотоксичну дію мають хлоровані вуглеводи і нафталіни, дефеніли, бензол і його похідні, метали і металоїди (свинець, ртуть, золото, марганець, миш'як, фосфор). Природні гепатотропні отрути входять до складу різних грибів роду *Amanita* (біла поганка, строчки). Для токсичних гепатитів, крім синдрому цитолізу, характерний розвиток гострої печінкової недостатності. Прояви жовтяниці досягають максимуму зазвичай до 5–8-ї доби. Закономірний розвиток енцефалопатії, диспепсичного, геморагічного синдромів. Також можуть бути діагностовані синдром шунтування печінки (підвищення концентрації у крові аміаку, фенолу та інших) і холеста-тичний синдром.

До числа найширше застосовуваних препаратів із можливим ураженням печінки лікарською речовиною належать протитуберкульозні, нестероїдні протизапальні, протисудомні препарати, нейролептики, антидепресанти, речовини для наркозу. Ураження печінки лікарськими речовинами може починатися як гострий гепатит із синдромом жовтяниці, набувати затяжного перебігу і прогресувати до цирозу. Клінічно і біохімічно їх складно відрізнити від ураження печінки іншою етіологією. Переважно спостерігається розвиток безжовтяничних форм гепатитів. Фулмінантна недостатність печінки описана при використанні понад 40 препаратів, у тому числі парацетамолу й інших нестероїдних протизапальних засобів, а також ізоніазиду і вальпроєвої кислоти. Розвиток холеста-тичного синдрому характерний при використанні цефалоспоринів III покоління, макролідів. Гепатотоксична дія препаратів реалізується в інтервалі від 5 до 90 днів. Підтвердженням ураження печінки лікарськими речовинами є зниження активності печінкових ферментів на 50 % в період від 8 до 30 днів після відміни препарату.

Гіпербілірубінемія і синдром жовтяниці не характерні для гострої жирової дегенерації печінки при синдромі Рея (Рейє) [2, 6, 19, 20].

Кінцевою стадією розвитку деяких захворювань є цироз печінки. Поліетіологічність захворювання зумовлена багатогранністю причинних факторів – це хронічні вірусні гепатити, аутоімунний гепатит, муковісцидоз, набуті хвороби обміну, аномалії розвитку жовчовивідних шляхів та інші. В 10–35 % випадків розвивається первинний міліарний цироз печінки. Жовтяниця на початковій стадії цирозу слабка, може мати рецидивний характер, потім вона підсилюється. В сироватці крові гіпербілірубінемія пов'язана з підвищенням прямої фракції, в подальшому відбувається наростання непрямої. Характерний розвиток синдрому портальної гіпертензії, астеновегетативного, диспепсичного, геморагічного, гепатолієнального синдромів, позапечінкових знаків, відставання у фізичному розвитку, енцефалопатії. Біохімічні маркери: синдром цитолізу, гепатоцелюлярна недостатність, мезенхімально-запальні синдроми [2, 5].

Підпечінкова або механічна (обтураційна) жовтяниця розвивається при виникненні внутрішніх або зовнішніх перешкод для жовчовиділення в дванадцятипалу кишку, насправді є холеста-тичною (камелі жовчних проток, пухлини, паразити та інше). Провідним

механізмом при цьому є порушення екскреції білірубину. Незалежно від причини їх розвитку симптоми холеста-тичного синдрому будуть провідними, а синдрому цитолізу може не бути або він буде мінімальним. Залежно від рівня ураження гепатобіліарної системи виділяють захворювання, які проявляються позапечінковим і внутрішньопечінковим холеста-тизмом. Диференційна діагностика між ними ґрунтується на поєднанні трьох ознак: стійкості ахолії хімусу, рівня ГТПП крові та ультразвукової візуалізації жовчного міхура натще.

При диференційній діагностиці з печінковими жовтяницями необхідно звернути увагу на відсутність симптомів інтоксикації, які передували жовтяниці, наявність сильного або нападаподібного болю, можливий хвилеподібний характер жовтяниці (при жовчочкам'яній хворобі), на можливу асиметрію, збільшення печінки або її горбистість з відсутністю болювого синдрому (при пухлинах), відсутність спленомегалії. Велике значення мають інструментальні методи дослідження. Гельмінтози, як правило, призводять до розвитку механічної жовтяниці за рахунок паразитування в жовчних протоках і жовчному міхурі (фасціольоз, клонорхоз, опісторхоз), за рахунок проникнення дорослих видів аскарид у жовчовивідні протоки (аскаридоз), у результаті утворення кісти печінки в личинковій стадії ехінококозу. Характерний поступовий початок захворювання, можливий розвиток синдрому екзантеми, значна еозінофілія. В діагностиці допомагає мікроскопія хімусу і дуоденальної вмісту, серологічні методи [2, 3, 6].

Окремо треба зупинитись на жовтяницях неонатального періоду. Гіпербілірубінемія найчастіше трапляється в новонароджених. Механізм розвитку гіпербілірубінемії може бути різним. Неонатальна жовтяниця частіше має фізіологічний характер, але може бути симптомом захворювання. Транзиторне підвищення концентрації білірубину в крові у перші 3–4 доби після народження відзначається практично у всіх новонароджених дітей. Приблизно у половини доношених і більшості недоношених це супроводжується розвитком жовтяниці. Візуальна поява жовтяниці у новонародженого відзначається при концентрації білірубину від 68 до 137 мкмоль/л.

Важливою задачею є розпізнання фізіологічних особливостей і патологічних порушень білірубінового обміну.

Фізіологічна жовтяниця обумовлена транзиторним підвищенням концентрації білірубину у крові. Клінічні прояви: жовтяниця стає видимою протягом 24–36 годин після народження, підвищується протягом перших 3–4 днів життя, починає знижуватись з кінця першого тижня життя, зникає на другому–третьому тижні життя. Шкірні покриви мають помаранчевий відтінок, загальний стан дитини задовільний, розміри печінки і селезінки в нормі, звичайний колір калу й сечі. Лабораторні показники: максимальна концентрація загального білірубину за рахунок непрямої фракції реєструється на 3–4-у добу; показники гемоглобіну, еритроцитів і ретикулоцитів не змінюються.

До патологічних жовтяниць новонароджених належать будь-які відхилення від «нормального перебігу» фізіологічної жовтяниці: більш рання (до 24 годин життя) або більш пізня (після 3–4 діб) її поява, тривале збереження (більше 3 тижнів), «хвилеподібний» перебіг, блідість або зеленуватий відтінок шкіри, погіршення загального стану дитини на фоні прогресування наростання жовтяниці, темний колір сечі або знебарвлений кал, збільшення кон-

центрації загального білірубину в крові (більше 256 мкмоль/л у доношених і більше 171 мкмоль/л у недоношених). Відносно зростання прямої фракції білірубину також повинно розглядатися як ознака патології.

Основною причиною гемолітичної жовтяниці у новонародженого є посилений гемоліз еритроцитів. Жовтяниця може почати розвиватися уже в перші години життя (в перші 24 години після народження); зростає протягом перших 3–5 днів життя; починає згасати з кінця першого – на початку другого тижня життя; зникає до кінця третього тижня життя; загальний стан дитини залежить від ступеня гемолізу і гіпербілірубінемії; в перші години і дні життя, як правило відзначається збільшення розмірів печінки і селезінки; колір калу і сечі зазвичай нормальний. Лабораторні зміни будуть загальними для групи надпечінкових жовтяниць, а також позитивна пряма проба Кумбса (при ГХН за резус-фактором). Для набутих гемолітичних жовтяниць характерний повільніший темп (після 24 годин життя) появи вищеперерахованих клінічних і лабораторних ознак. Великі гематоми (в тому числі кефалогематоми) і масивні крововиливи в період новонародженості також можуть стати причиною значної непрямой гіпербілірубінемії. Найнебезпечніше ускладнення непрямой гіпербілірубінемії в період новонародженості – розвиток нейротоксичного ефекту («ядерна жовтяниця»), призводить до тяжкого неврологічного порушення. Найчастіше спостерігається розвиток кон'югаційних жовтяниць, зумовлених порушенням кон'югації білірубину в гепатоцитах. До них належить жовтяниця умовно здорових недоношених і незрілих новонароджених дітей, жовтяниця при діабетичній фетопатії та вродженому гіпотиреозі, при високій кишковій непрохідності та інших станах. Клінічні особливості цих жовтяниць: поява не раніше 24 годин після народження, наростання клінічної симптоматики після 4 днів життя, відсутність згасання до кінця 3-го тижня життя. Шкірні покриви мають помаранчевий відтінок, немає збільшення розмірів печінки і селезінки; звичайний колір калу і сечі. Загальний білірубін крові підвищується за рахунок непрямой фракції [21, 22].

Жовтяниця природного годування. Жовтяниця від складу грудного молока була описана A. Newman і S. Gross в 1963 році, а також I. Arias, L. Gartner, S. Seiffter і M. Furman в 1964 році, хоча її опис трапляється ще в XIX столітті в працях німецького лікаря Фрідріха Теодора Фрерихса. Причини можуть бути різними (незвичайний метаболіт прогестерону pregnane-3 (альфа), 20 (бета)-diol, який пригнічує печінкову глюкуронілтрансферазу, перешкоджаючи кон'югації білірубину; висока концентрація вільних жирних кислот, які зв'язують глюкуронову кислоту та інші похідні. Але в останні роки доведено, що жовтяниця природного годування є генетично детермінованим станом (аллель UGT1A1*6). Це нормальний фізіологічний стан для немовлят, які перебувають на природному вигодовуванні. Як правило, максимальний рівень білірубину не перевищує 250 мкмоль/л (рідко може досягнути 425 мкмоль/л) за рахунок непрямой фракції. Якщо природне годування на короткий період не здійснюється, рівень білірубину різко падає і після поновлення годування грудьми не перевищує 80–85 мкмоль/л з повною нормалізацією до 3-го тижня життя. Важливо, що рівень білірубину у всіх немовлят на природному вигодовуванні завжди стабілізується до нормальних цифр. Якщо ж відзначається персистування жовтяниці протягом 3 і більше місяців життя, слід поміркувати про інший етіологічний варіант жовтяниці [4, 22].

До групи печінкових жовтяниць з порушенням кон'югації і екскреції білірубину у новонароджених належать інфекційні й токсичні ураження печінки, рідше трапляються метаболічні й ендокринні порушення. Етіологічними факторами інфекційного гепатиту є віруси (ЦМВ та інші герпесвіруси, віруси краснухи, Коксакі, гепатиту В, С), бактерії (лістерії, хламідіофіли, збудники сифілісу, туберкульозу та інших захворювань), паразити (токсоплазми), умовно-патогенні мікроорганізми (при сепсисі). Клінічна картина жовтяниці включає ряд загальних ознак: діти часто народжуються недоношеними або незрілими із затримкою внутрішньоутробного розвитку, маловагові для терміну гестації. Особливостями цих жовтяниць є включення в патологічний процес інших органів і систем з розвитком характерного для тієї чи іншої інфекції метаболічного або ендокринного порушення. Жовтяниця з'являється рано і має хвилеподібний характер. У цьому випадку буде відзначатися збільшення печінки і селезінки, раннє приєднання геморагічного синдрому, непостійний характер ахолії хімусу, темно-жовта сеча, біохімічний синдром холестази, цитолізу, порушення синтетичної функції печінки [21].

Механічні жовтяниці – гіпербілірубінемія за рахунок порушення екскреції білірубину в кишечник. Найчастішою причиною порушення відтоку жовчі у новонароджених є невідповідність між підвищеною продукцією білірубину, жовчних кислот та інших компонентів жовчі, а також обмеженою здатністю до їх виведення з організму. В основі цих змін лежать вікові особливості, які є в більшості випадків зворотними і тому позначені терміном «транзиторний неонатальний холестаз».

Іншою статистично значущою причиною механічної жовтяниці у новонароджених є біліарна атрезія. Біліарну атрезію вважають головним показником для трансплантації печінки, але важливішу роль у загальному стані дитини відіграють своєчасна портоентеростомія за Kasai (операція портоентеростомія була запропонована японським хірургом Morio Kasai в 50-х роках XX століття). Захворювання характеризується прогресивною склерозивною холангіопатією, яка призводить до повної обструкції екстрапечінкового міліарного тракту і ранньої смертності. Для синдромальної форми біліарної атрезії характерне поєднання з різними вродженими аномаліями розвитку (поліспленією, аспленією, транспозицією внутрішніх органів, інтестинальною мальотацією та іншими вадами). При несиндромальній формі біліарної атрезії інші аномалії розвитку відсутні. Близько 25 % дітей з біліарною атрезією мають поодинокі або множинні інтрапечінкові кісти. Згущення жовчі може бути ускладненням гемолітичної хвороби новонароджених [21, 22].

Ураження печінки закономірно відзначається практично при всіх набутих хворобах обміну речовин – це група захворювань, що виникають у результаті структурних порушень генів, які відповідають за синтез різноманітних функціональних білків. Найчастіше ці хвороби обумовлені якісним або кількісним дефектом ферментів (цитоплазматичних, лізосомних, пероксисомних) або транспортних білків, у результаті чого в більшості випадків відбувається накопичення речовин, які порушують функції ряду органів і систем, що проявляється полісистемністю і прогресивним перебігом. Традиційно набуті хвороби обміну речовин поділяються на порушення обміну вуглеводів, амінокислот, органічних кислот, ліпідів, металів.

Можна виділити деякі загальні клініко-лабораторні синдроми при метаболічних хворобах печінки: жовтяниця, гепатомегалія, спленомегалія, синдром цитолізу, синдром холестаза. Хвороби обміну можуть проявлятися в будь-якому віці. При дебюті в ранньому дитячому віці характерна затримка психомоторного і фізичного розвитку, судомний синдром, порушення кістково-м'язової системи. Хвороби накопичення з початком у пізнішому віці можуть проявлятися клініко-лабораторними ознаками хронічного гепатиту, цирозу печінки, зниженням здатності до навчання, м'язовою слабкістю, болючими спазмами м'язів, утрудненням під час ходи, порушеннями психіки і поведінки. Під час діагностики також слід враховувати біохімічні порушення: кетоацидоз, гіпоглікемію, гіперамоніємію, диспротейнемію. Синдром жовтяниці може проявлятися в різних стадіях розвитку захворювання і бути обумовленим холестазом, гострою печінковою недостатністю або цирозом. Найчастіше ураження печінки з розвитком жовтяниці при набутих метаболічних хворобах печінки викликають лізосомні хвороби (хвороба Гоше, Німана-Піка типу С), хвороби метаболізму металів (набутий гемохроматоз 1 типу, хвороба Вільсона), порушення метаболізму вуглеводів (хвороби накопичення глікогену I, III, IV, VI, IX типів, непереносність фруктози), порушення амінокислотного обміну (набута тирозинемія I типу), набуті хвороби обміну, які перебігають із синдромом холестаза (синдром Алажилла, прогресивний сімейний внутрішньоклітинний холестаза), а також дефіцит альфа-1-антитрипсину [23, 24].

Висновки

Жовтяниця у дітей – це поліетіологічний синдром, який виникає в результаті порушення пігментного обміну в дітей різного віку. Інтерпретація клініко-лабораторних даних і встановлення діагнозу нерідко викликає труднощі у лікарів, оскільки синдром жовтяниць є міждисциплінарною проблемою.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Summary

Jaundice syndrome in surgery and intensive care

I. M. Yachnyk, N. P. Karpenko, O. V. Metlenko, R. V. Rehotun, E. L. Markin, E. A. Lysenko

P. L. Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT», Kyiv, Ukraine

The article is devoted to the study of jaundice syndrome in pediatrics, features of classification, pathogenesis and diagnosis of this pathology. It is emphasized that during differential diagnosis, the nature of jaundice should be determined, its belonging to one or another group should be established, and then the clinical and laboratory indicators within the group should be analyzed.

Key words: jaundice, bilirubin, hepatocytes

Список використаної літератури

1. Torre D. M. Kochar's Clinical Medicine for Students / D. M. Torre, G. C. Lamb, R. M. Schapira. – Lippincott Williams & Wilkins, 2009. – P. 101.
2. Bassari R. Jaundice associated pruritis: a review of pathophysiology and treatment / R. Bassari, J. B. Koea // World Journal of Gastroenterology. – 2015. – No. 21 (5). – P. 1404–1413.
3. Racha Khalaf, Claudia Phen, Sara Karjoo and Michael Wilsey. Cholestasis beyond the neonatal and Infancy Periods // *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Netr.* – 2016. – No. 19 (1). – P. 1–11.
4. Inherited Disorders of Bilirubin Clearance / Naureen Memon, Barry Weinberger, Thomas Hegyl, Lauren M Aleksunes // *Pediatr. Res.* – 2016. – No. 79 (3). – P. 378–386.
5. Al – Tubaikh, Jarrah Ali. 2017. *Internal Medicine*.
6. Kaplan M. Hereditary Contribution to Neonatal Hyperbilirubinemia / M. Kaplan, C. Hammerman // *Fetal and Neonatal Physiology*. Elsevier. – 2017. – P. 933–942.
7. Maisels M. J. Managing the jaundiced newborn: a persistent challenge / M. J. Maisels // *CMAJ*. – 2015. – No. 187 (5). – P. 335–43.
8. Winger J., Michelfelder A. Diagnostic approach to the patient with jaundice. *Primary Care*. – 2011. – No. 38 (3). – P. 469–82.
9. Joseph Abel, Samant Hrishikesh. 2022. *Jaundice*. Stat Pearls, Treasure Island.
10. The Lecturio Medical Concept Library. Retrieved 27 July 2021.
11. Kalakonda Aditya, Jenkins Bianca A, John Savio. 2022. *Physiology, Bilirubin*. Stat Pearls, Treasure Island.
12. Tripathi Nishant, Jialal Ishwarlal. 2022. *Conjugated Hyperbilirubinemia*. Stat Pearls, Treasure Island
13. Tholey Danielle. January 2023. *Jaundice*. Merck Manual.
14. Bilirubin Metabolism – an overview. Science Direct Topics. www.sciencedirect.com. Retrieved 23 April 2022.
15. CDC – Liver Flukes. www.cdc.gov. 18 April 2019. Retrieved 5 June 2020.
16. Pashankar D., Schreiber R.A. July 2001. Jaundice in older children and adolescents. *Pediatrics in Review*. – No. 22 (7). – P. 219–226.
17. Jagadisan B. Child with Jaundice and Pruritus: How to Evaluate? / B. Jagadisan, A. Srivastava // *Indian J. Pediatr.* – 2016. – No. 83 (11). – P. 1311–1320.
18. Eleonora Druve Taraves Priamry sclerosing cholangitis in children and adolescents. // *Arq. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 54. – No. 4.
19. Farwell G.G. The clinicopathological spectrum of drug – induced liver dises. Drug – induced liver diseases / G. G. Farwell // Churchill Livingstone. – 1994. – P. 101.
20. Berthelot P. 18 January 2018. *Physiology and Disorders of Human Bilirubin Metabolism* / P. Berthelot, Ph. Duvaldestin, J. Fevery // *Bilirubin*, CDC Press. P. 173–214.
21. Mathew K. G. *Medicine: Prep Manual for Undergraduates / Mathew K.G.* // Elsevier India. – 2008. – P. 296–297.
22. Hall J.E., Guyton A.C. 2011. *Textbook of Medical Physiology*. Saunders/Elsevier. – P. 841.
23. Beckingham I. J. 2001. *ABC of diseases of liver, pancreas and biliary system. Investigation of liver and biliary disease* / I. J. Beckingham, S. D. Ryder // *BMJ*. – No. 322 (7277). – P. 33–36.
24. *Liver Function Tests*. Medline Plus // US National Library of Medicine. Retrieved 16, 2021.

ПРИЄДНУЙТЕСЬ ДО НАШОЇ СПІЛЬНОТИ НА FACEBOOK!



Завітайте до нас!

Журнал «ЛІКИ УКРАЇНИ»
є науковим фаховим
виданням з медичних
та фармацевтичних наук та
має свою сторінку на facebook.
Медичні та фармацевтичні
новини з перших вуст.

<https://www.facebook.com/LU.Medix>



Журнал
«МИСТЕЦТВО ЛІКУВАННЯ» –
загальнонаціональне
повнокольорове видання
для практикуючих лікарів,
представлене на facebook.

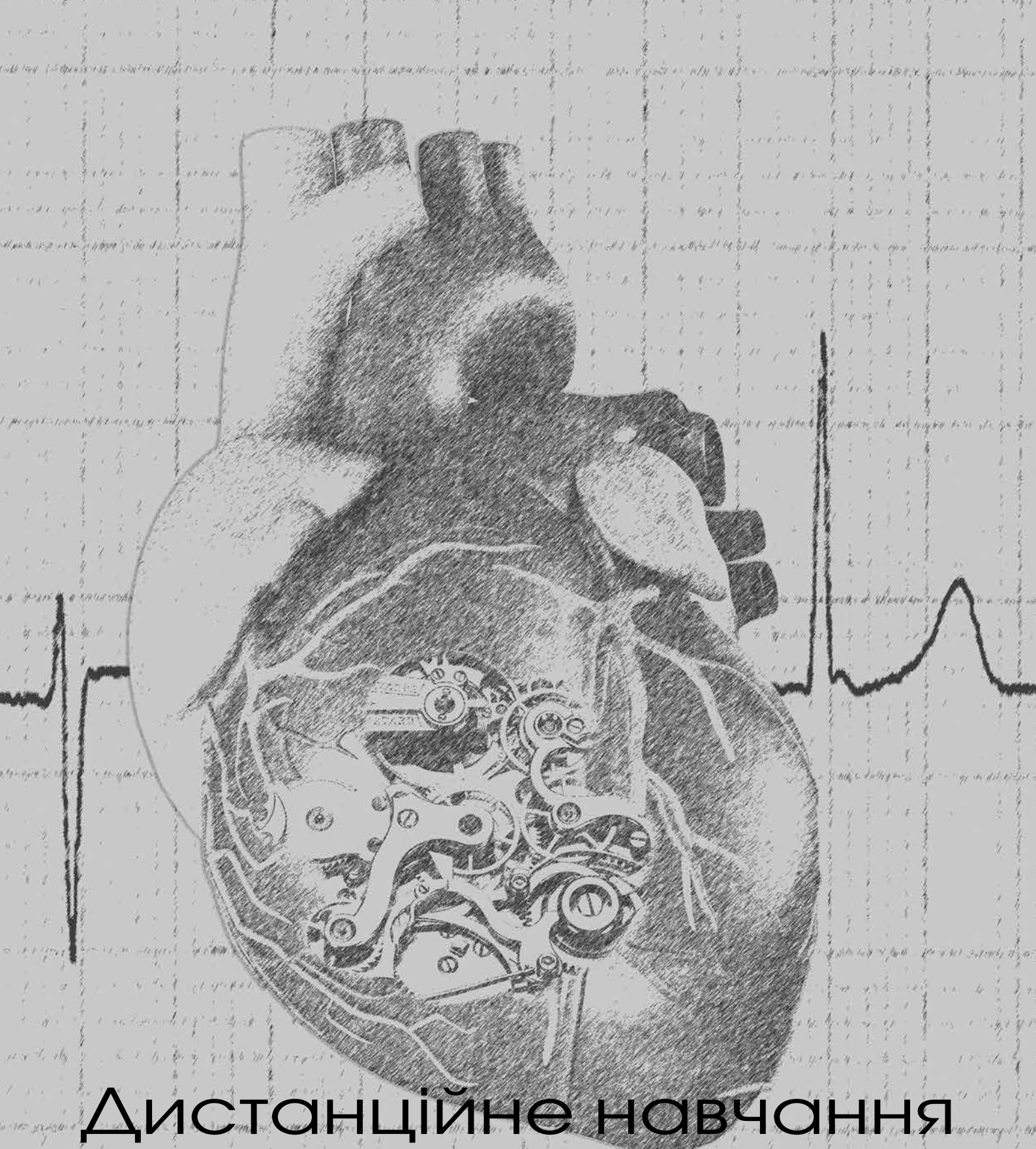
<https://www.facebook.com/ML.Medix>

МЛ
МИСТЕЦТВО
ЛІКУВАННЯ

GROUP
MEDIX

Ліки
КРАЇНИ

КОМПАНІЯ «МЕДІКС ГРУП» –
УКРАЇНЬСЬКЕ ВИДАВНИЦТВО
СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ МЕДИЧНОЇ ПРЕСИ,
ВІДОМЕ СВОЇМИ ВИДАННЯМИ



ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ

фах – кардіологія

ВИПУСК 4/2023

УДК 616.127

В. Й. ЦЕЛУЙКО, Н. Є. МІЩУК, О. Е. МАТУЗОК

/Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна/

Механічні ускладнення інфаркту міокарда

Резюме

Наведені визначення можливих механічних ускладнень інфаркту міокарда, механізми їх виникнення, клінічні форми, підходи до невідкладної діагностики та основні лікувальні заходи. Стаття розрахована на кардіологів, лікарів відділень невідкладної допомоги, лікарів функціональної діагностики, сімейних лікарів.

Ключові слова: інфаркт міокарда, механічні ускладнення, розрив міокарда, розрив міжшлуночкової перегородки, відрив папілярного м'яза, псевдоаневризми, аневризми лівого шлуночка.

Механічні ускладнення інфаркту міокарда (ІМ) – розрив вільної стінки лівого шлуночка (ЛШ), розрив міжшлуночкової перегородки (МШП), розрив папілярного м'яза (ПМ) та формування псевдоаневризми – можуть виникати в перші дні після інфаркту і набувати катастрофічного перебігу із значним погіршенням стану хворого, дестабілізацією гемодинаміки, розвитком гострої серцевої недостатності та кардіогенного шоку [1–3]. Завдяки впровадженню сучасної реперфузійної терапії частота механічних ускладнень суттєво знизилась, і, за даними останніх досліджень, після інфаркту з елевацією сегмента ST становить 0,27–0,91 % [2, 4]. У той же час, у групі хворих, в яких перебіг ІМ обтяжений розвитком механічних ускладнень, відповідного зниження смертності не відбулося, тож залишаються важливою детермінантою прогнозу [1–3]. Госпітальна смертність пацієнтів з механічними ускладненнями ІМ в 4 рази перевищує таку у пацієнтів без механічних ускладнень [2]. Ризик розвитку механічних ускладнень зростає при великому розмірі інфаркту, пізньому ушпиталенні пацієнта, недоступності реперфузії як напряму лікування, а також за відсутності відновлення кровотоку на тканинному рівні внаслідок «noreflow» або недостатнього коронарного кровотоку після перкутанного втручання [1–3].

Для покращення прогнозу при ІМ з механічними ускладненнями вкрай важливе їх розпізнавання і раннє активне лікування, що визначає можливість хірургічної корекції та інших заходів. Необхідне чітке розуміння лікарем діагностичного значення певних клінічних знахідок та невідкладне використання ехокардіографії, що дозволяє вчасно підтвердити механічні ускладнення як причину клінічної дестабілізації пацієнта і розпочати адекватне лікування [5].

Розрив вільної стінки лівого шлуночка

Розрив міокарда ЛШ – найчастіше механічне ускладнення ІМ, що може виникнути в <1 % пацієнтів у гострий період трансмурального ІМ (зазвичай на першому тижні) [3]. Поява за таких обставин раптового нападу болю, який супроводжується гіпотензією і шоком, завжди має викликати підозру на розрив.

Свого часу були описані 3 морфологічні типи розриву вільної стінки ЛШ: тип 1 – раптовий розрив зазвичай в перші 24 години ІМ, тип 2 – повільніший розрив через ерозію міокарда і тип 3 – перфо-

рація тонкостінної аневризми, яка зазвичай відбувається більше, ніж через 7 днів після ІМ. Великий раптовий розрив призводить до гострої гемотампонади перикарда, кардіогенного шоку та зупинки серця з електромеханічною дисоціацією або без неї, в той час як менший, поступовіший розрив може прикриватись тромбом або перикардом і супроводжується порушенням гемодинаміки і перикардіальним випотом [6].

У дослідженнях з використанням тромболітичної терапії при гострому ІМ було показано, що старший вік, пізнє здійснення фібринолізу та відсутність реперфузії асоційовані з підвищенням ризику розриву міокарда. За даними реєстру з дослідження SHOCK, вірогідність розриву міокарда не залежала від статі, проте зростала за відсутності цукрового діабету та ІМ в анамнезі [7]. Такі результати зазвичай пояснюють тим, що в осіб, серед яких не було гемодинамічно значущого атеросклерозу коронарних артерій, зазвичай немає розвиненого колатерального кровотоку, здатного частково захистити міокард під час гострої коронарної оклюзії [2].

Розриви міокарда ЛШ поділяють на гострі та підгострі. Клінічні прояви розриву – біль, нудота, неспокій і збудження, гемодинамічні порушення або кардіогенний шок. Відносно пізній розрив (наприкінці 1-го тижня і далі) може бути пов'язаний з напруженням, наприклад, під час кашлю або блювання. Ознаки тампонади серця визначаються у 80 % пацієнтів з розривом міокарда. Гострий розрив майже завжди є фатальним у результаті швидкого розвитку тампонади, електромеханічної дисоціації і раптової смерті. При фізикальному обстеженні визначається розширення шийних вен, парадоксальний пульс або його відсутність (електромеханічна дисоціація), глухі тони серця, падіння гемодинаміки. На ЕКГ може спостерігатись нова елевація сегмента ST внаслідок подразнення перикарда через контакт з кров'ю. Розрив міокарда підтверджують за допомогою ехокардіоскопії [1–3, 5]. Ознака зовнішнього розриву міокарда – поява рідини в порожнині перикарда у хворого з повторним больовим нападом, втратою свідомості, гемодинамічною нестабільністю і шоком. Можливі ознаки тампонади у вигляді діастолічного колапсу вільної стінки правого передсердя і шлуночка, збільшеної дихальної варіабельності трансмітрального потоку. Тампонада може розвинути навіть при малій кількості рідини в порожнині перикарда, якщо перикардіальна гематома безпосередньо стискає одну із камер серця. Звертають увагу на

ехогенність перикардіального випоту, що вказує на імовірність гемоперикарда. Наявність ехопозитивних мас у випоті є цінною знахідкою, особливо при підгострому розриві, оскільки морфологічно ці утворення відповідають тромбам. Слід пам'ятати про високу негативну прогностичну цінність ехокардіографічного дослідження: відсутність випоту в перикарді у нестабільного пацієнта з ІМ і відповідною клінічною картиною заперечує діагноз зовнішнього розриву міокарда з гемотампонадою. Навпаки, позитивна прогностична цінність наявності рідини в порожнині перикарда як ознаки розриву міокарда є низькою, тому що часто спостерігається у хворих на ІМ без розриву [5]. Тим не менше, пацієнти з гострим ІМ і випотом у перикарді потребують підвищеної уваги, динамічного спостереження та настороженості щодо можливості підгострого розриву.

У стабільних пацієнтів наявність розриву міокарда та його локалізацію можна встановити за допомогою КТ або МРТ. За даними публікації 2018 р., розрив частіше знаходиться в боковій (43 %) та нижній (29 %) стінці ЛШ, і лише в 17 % випадків – у передній стінці [8]. При коронарографії в більшості випадків визначається ураження передньої низхідної та опинальної коронарних артерій. Шунтування контрасту з порожнини ЛШ під час вентрикулографії може не відбуватись, якщо на момент дослідження немає витоку крові з ЛШ в порожнину перикарда [2].

Лікування. Початковою терапією розриву вільної стінки ЛШ є усунення спричиненої розривом тампонади. У деяких випадках відбувається часткове прикриття місця розриву тромбом та перикардом, що надає деякий час для виконання перикардіоцентезу та стабілізації гемодинаміки з наступним негайним хірургічним втручанням. Перикардіоцентез як тимчасовий захід сприяє підвищенню артеріального тиску, проте дренажування може виявитись неефективним, якщо в перикардіальному просторі знаходяться переважно згортки крові [2, 5]. Для тимчасової підтримки гемодинаміки можуть застосовуватись інтраортальна балонна контрпульсація (IABP) або екстракорпоральна мембранна оксигенація (ЕСМО). Якщо хірургічне лікування неможливе, здійснюється лише медикаментозна терапія. Проте слід врахувати, що при медикаментозному лікуванні розриву госпітальна смертність надзвичайно висока – до 90 %, у той час як в оперованих хворих значно нижча – близько 50 %. Хворі, які пережили оперативне втручання, мають сприятливий довгостроковий прогноз [1–3].

Радикальним методом лікування розриву міокарда є хірургічне втручання, спрямоване на закриття дефекту з одночасним збереженням геометрії ЛШ, запобігання рецидиву розриву або формування псевдоаневризми. Оперативне лікування розриву міокарда було здійснене вперше Fitzgibbons, і включало інфарктомію та закриття дефекту в умовах штучного кровообігу. Техніка втручання визначається анатомічними та іншими характеристиками, але рідко обмежується накладанням лінійного шва. За наявності великої зони некрозу потрібна інфарктомія з накладанням латки з матеріалів типу Дакрону або з власного перикарда. Якщо дозволяють анатомічні умови, ідеальним втручанням є первинне закриття дефекту латкою, розташованою над місцем розриву. Описане перкутанне втручання з інтраперикардіальною ін'єкцією фібринового клею [1–3, 5].

Розрив міжшлуночкової перегородки

За умов сучасного лікування, частота розриву МШП після ІМ складає $\approx 0,3$ %. Це ускладнення виникає зазвичай в межах від 24 годин до декількох днів після ІМ. Старший вік, жіноча стать та пізня реперфузія підвищують ризик розриву МШП після ІМ. Подібно до розриву вільної стінки ЛШ, розрив МШП вірогідніший за відсутності гіпертензії, діабету, куріння та ІМ в анамнезі, що свідчить про важливий внесок відсутності колатеральної кровоток. Ризик розриву МШП менший після ПКВ, порівняно з тромболітичною терапією, при первинному ПКВ, порівняно з відкладеним, а також при передній локалізації інфаркту [1, 2].

Найчастіше розрив МШП є наслідком коагуляційного некрозу зі стошенням стінки; ранні розриви при здійсненні реперфузії виникають через формування інтрамуральної гематоми і розшарування перегородки. Анатомічна будова розриву МШП може бути простою або складною: розриви в апікальній частині МШП частіше прості, мають прямий хід з вхідним та вихідним отвором на одному рівні; форма розривів при нижніх ІМ часто складна, спіралеподібна, що утруднює їх діагностику та лікування [5].

Гострий дефект МШП призводить до шунтування крові зліва направо, об'ємного переважання спочатку правого шлуночка, а далі – лівого передсердя і лівого шлуночка, вторинної легеневої гіпертензії.

Клінічні прояви розриву перегородки – поява гучного, нового грубого пансистолічного шуму вздовж лівого краю груднини в підгострий період ІМ з наступним швидким погіршенням стану хворого та ознаками гострої серцевої недостатності або кардіогенного шоку. У пацієнта може виникати задишка і ортопноє, при обстеженні визначається гіпотензія, холодні кінцівки та олігурія внаслідок малого серцевого викиду. Шум може супроводжуватись тремтінням при пальпації. Однак, у пацієнтів у стані кардіогенного шоку він може не визначатись. На ЕКГ є ознаки ішемії, інфаркту міокарда із зубцями Q відповідно до ураженої ділянки (передній або задній) та супутні шлуночкові порушення ритму [1–3].

Трансторакальна ехокардіографія є методом вибору для встановлення дефекту перегородки, його локалізації і розміру, величини скидання крові з лівого до правого шлуночка, гемодинамічних наслідків для обох шлуночків та ознак легеневої гіпертензії. Термінове ехокардіографічне обстеження показано всім хворим, в яких у гострий період ІМ виявлений систолічний шум. Для візуалізації прямого дефекту в апікальному сегменті найкраще використовувати 4- та 5-камерні позиції з верхівкового доступу. Складні за формою спіралеподібні розриви відрізняються розташуванням вхідного та вихідного отвору на різному рівні, що утруднює їх візуалізацію. При складних за анатомічною будовою розривах у пацієнтів з нижнім ІМ кращі зображення можна отримати з парастернального доступу по короткій осі. В пошуку місця розриву допомагає візуалізація турбулентного потоку з лівого в правий шлуночок за допомогою кольорового доплерівського картування. При незадовільному ультразвуковому вікні можливе використання черезстравохідної ехокардіографії. Це дослідження також застосовують для інтраопераційного контролю за ефективністю хірургічної корекції [5].

При коронарографії у пацієнтів з дефектом МШП найчастіше знаходять повну оклюзію коронарної артерії без колатерального

кровотоку. Якщо під час коронарографії виникає підозра на розрив МШП, лівобічна вентрикулографія дозволяє визначити шунтування контрасту з лівого до правого шлуночка. У разі катетеризації правих відділів серця діагностичне значення має підвищена оксигенація крові в легеневій артерії, порівняно з правим передсердям [1, 2].

Лікування. За відсутності хірургічної корекції, 30-денна смертність пацієнтів з розривом МШП надзвичайно висока і наближається до 80–94 % [1, 2]. У разі оперативного лікування рівень смертності зменшується вдвічі, тому тільки пацієнти з незначним дефектом або неприйнятно високим хірургічним ризиком підлягають медикаментозному лікуванню.

Основа початкової терапії – негайне зниження післянавантаження на ЛШ з метою зменшення ліво-правого шунта та стабілізації хворого. Зниження післянавантаження при підготовці до ангіографії та хірургічного лікування ефективно забезпечує ІАВР. Супутня медикаментозна терапія включає інотропи, внутрішньовенні діуретики і вазодилататори (обережно у пацієнтів з гіпотензією). За даними реєстру дослідження SHOCK, ІАВР була застосована в 75 % випадків постінфарктних дефектів МШП. В межах 30 хвилин після початку ІАВР середнє значення систолічного тиску зросло з 81 до 102 мм рт. ст. [1, 9]. У пацієнтів з ознаками поліорганної недостатності розглядають ЕСМО як місток до хірургічного лікування [1, 3].

Потреба в оперативному закритті дефекту при розриві МШП загально визнана, але оптимальний час для здійснення операції не встановлений. Невідкладне хірургічне втручання показане пацієнтам з кардіогенним шоком і набряком легень за відсутності швидкої відповіді на інтенсивну терапію. Якщо стан пацієнта стабілізований, затримка з операцією сприяє формуванню надійнішого рубця навколо дефекту з кращими умовами для накладання швів і запобігання рецидиву. З другого боку, довший період очікування створює ризик збільшення розриву і, відповідно, смерті. Результати аналізу національної бази даних США щодо пацієнтів, яким здійснювали пластику МШП з приводу післяінфарктного розриву (2 876 пацієнтів за 10 років), вказують на суттєву різницю 30-денної смертності при втручанні через ≤ 7 днів та більше 7 днів після ІМ (54 проти 18 % відповідно). Ці дані дають підстави вважати, що втручання після 7-го дня від початку ІМ є успішнішими [2, 10].

Хірургічне лікування дефектів МШП виконується зазвичай одним з 2 методів: 1) пряма пластика (Dagett) із закриттям самого дефекту латкою, і 2) метод виключення інфаркту (David), який полягає у широкій пластичі ЛШ у межах здорових тканин [1]. Операційна смертність після пластики МШП залишається високою, близько 40 %, і суттєво не змінилася за останні десятиріччя. Гірший госпітальний прогноз асоційований з поганою функцією шлуночків, кардіогенним шоком, нижнім ІМ, застосуванням інотропів і тотальною оклюзією інфарт-пов'язаної коронарної артерії. Незважаючи на це, хірургічне лікування безумовно покращує прогноз: 30-денне виживання оперованих хворих складає 71 %, річне – 48 %, 5-річне – 32 % [5, 11].

У пацієнтів з надто високим хірургічним ризиком можливе перкутанне закриття дефекту МШП, найчастіше з використанням оклюдера Amplatzer. Розмір дефекту, його форму і стан країв

розриву оцінюють за допомогою черезстравохідної ехокардіографії. Придатним для закриття оклюдером прийнято вважати прямий дефект розміром не більше 15 мм. Базальні дефекти менш придатні для закриття оклюдером через те, що частіше не мають нижнього краю. Процедуру виконують в умовах загальної анестезії, під черезстравохідним ультразвуковим та флюороскопічним контролем. Хоча успіх процедури в досвідчених центрах наближається до 89 %, госпітальна смертність залишається дуже високою через високий ризик розвитку ускладнень (емболізація, аритмії, гемоліз, неповне закриття дефекту з потребою в хірургічному втручанні). На цей час перкутанне втручання з приводу післяінфарктного розриву МШП є перспективним напрямком лікування пацієнтів з неприйнятним хірургічним ризиком. В окремих випадках у хворих з тяжким рефрактерним шоком та бівентрикулярною недостатністю, за неможливості хірургічного або перкутанного лікування розглядається здійснення тривалої механічної підтримки кровообігу або трансплантації/застосування механічного серця [1–3].

Розрив папілярного м'яза

Розрив ПМ є причиною близько 50 % випадків тяжкої мітральної регургітації після ІМ. Подібно до інших механічних ускладнень ІМ, частота розриву ПМ суттєво знизилась з впровадженням реперфузійної терапії (0,05–0,26 %), але госпітальна смертність залишається високою – від 10 до 40 %. Більшість розривів ПМ відбувається в перші 2–7 днів від початку ІМ. Частота розривів задньо-медіального ПМ в 6–12 разів вища, порівняно з передньо-боковим. Така відмінність обумовлена кровопостачанням задньо-медіального ПМ тільки від задньої низхідної артерії, в той час як передньо-боковий м'яз отримує подвійне коронарне живлення від передньої низхідної та огинальної коронарних артерій [1–3].

До факторів ризику розриву ПМ належать старший вік, жіноча стать, серцева недостатність в анамнезі, хвороби нирок, а також пізні ушпиталення з першим інфарктом. При коронарографії найчастіше визначається одно- або двосудинне ураження з повною оклюзією однієї коронарної артерії, частіше правої, порівняно з огинальною, з меншою вірогідністю – передньої низхідної. Систолічна функція ЛШ звичайно збережена; добра (або гіперкінетична) скоротливість неушкодженого міокарда сприяє збільшенню навантаження на уражений ПМ, перетворюючись на одну зі складових ризику розриву [1, 2, 5].

Гострий набряк легень є найчастішим проявом розриву ПМ з можливим швидким прогресуванням до кардіогенного шоку приблизно у половини пацієнтів. Фоном для появи симптомів можуть бути пізні ушпиталення, фізичне напруження та тривалий біль. Класичний голосистолічний шум тяжкої мітральної недостатності може не визначатись через високий тиск у лівому передсерді [1, 2].

Невідкладне трансторакальне ультразвукове дослідження є важливим інструментом для виявлення гострої мітральної недостатності внаслідок відриву ПМ. Діагностика часто ускладнена тяжким станом хворого, наявністю тахікардії та поганим ультразвуковим вікном. У таких випадках вищі діагностичні можливості надає черезстравохідна ехокардіографія [2, 5].

Розрив папілярного м'яза може бути повним, неповним і частковим. Саме повний розрив супроводжується критичним погіршенням стану хворого, картиною набряку легень, появою грубого систолічного шуму і потребує невідкладного хірургічного лікування. Під частковим розривом розуміють відрив однієї з головок ПМ, а при неповному розриві відбувається відрив основи головки папілярного м'яза, яка зберігає сполучення з ПМ через м'язові містки. Ця картина нагадує видовження ПМ і призводить до пролапсу сегмента стулки. При ехокардіографії у хворих з повним відривом ПМ можлива візуалізація «ціпоподібної» стулки, яка швидко рухається в порожнині ЛШ і пролабує під час систоли в ліве передсердя; виявляється ексцентричний голосистолічний потік регургітації в лівому передсерді, направлений під протилежну стулку. Неповний розрив ПМ важкий для діагностики, при ньому знаходять пролапс сегмента стулки МК, ексцентричний потік регургітації, який може бути віялоподібним і потребує цілеспрямованого пошуку при попередньо нерозширеному ЛП, часто за допомогою черезстраховідної ехокардіографії [5].

Невідкладна допомога при розриві ПМ передбачає лікування набряку легень з використанням вазоактивних препаратів і респіраторної підтримки – неінвазивної, або (за потреби) інвазивної, з інтубацією трахеї та механічною вентиляцією легень. Вентиляція з позитивним тиском покращує газообмін та одночасно гемодинаміку через зниження перед- та післянавантаження на ЛШ, сприяє зменшенню мітральної регургітації та підвищенню серцевого викиду. У гемодинамічно стабільних пацієнтів можливе зменшення післянавантаження за допомогою внутрішньовенного введення нітрогліцерину або нітропрусиду. Згідно з рекомендаціями АНА щодо лікування кардіогенного шоку при тяжкій мітральній регургітації, як вазоактивні агенти для гемодинамічної підтримки слід використовувати норепінефрин або допамін, але після стабілізації гемодинаміки додати препарат інотропної дії, якщо зберігаються ознаки недостатності насосної функції серця. Внутрішньовенне введення діуретиків і вазодилаторів, інотропна підтримка, та, за потреби, використання ІАВР дозволяють стабілізувати пацієнта на час підготовки до ангіографії та хірургічного лікування. ІАВР підвищує аортальний тиск під час діастоли і в той же час знижує середній артеріальний тиск у фазі вигнання, що зменшує післянавантаження для ЛШ. Використання ІАВР забезпечує додаткові 0,5 л/хв серцевого викиду для механічної підтримки кровообігу. При тяжкій мітральній недостатності внаслідок розриву ПМ здійснення ІАВР зменшує об'єм і фракцію регургітації, і, таким чином, сприяє підвищенню серцевого індексу. Механічна підтримка кровообігу розглядається як місток до ухвалення рішення щодо хірургічного або перкутанного втручання [1–3]. Частка пацієнтів з розривом ПМ і тяжкою мітральною недостатністю, які перед операцією потребували механічної підтримки кровообігу, перевищувала 70 % [12]. Незважаючи на високу оперативну летальність (20–25 %), раннє хірургічне лікування є методом вибору для пацієнтів з розривом ПМ, адже при консервативному веденні смертність наближається до 50 % [1–3, 12].

При повному розриві ПМ та у пацієнтів з нестабільною гемодинамікою звичайно здійснюють протезування МК, яке в такій ситуації виявляється технічно простішим. У деяких випадках є

можливість реконструктивної операції зі збереженням клапана. Так, при частковому розриві ПМ і пролабуванні сегмента стулки можлива резекція сегмента стулки з наступною анулопластиком. Спроба реімплантації відірваної головки ПМ може виявитись невдалою через недостатню міцність некротизованих тканин. Є також практика виконання комісуропластики з транспозицією хорди до сегмента стулки з відривом головки ПМ. Реконструктивні втручання виконують під контролем інтраопераційної черезстраховідної ехокардіографії. Відповідно до попередніх досліджень, рівень смертності суттєво не відрізняється при протезуванні або реконструкції МК після розриву ПМ [1–3, 5].

Одночасно з втручанням на мітральному клапані у хворих з розривом ПМ після ІМ можливе здійснення АКШ з метою досягнення оптимальної реваскуляризації; за рівнем операційної смертності такий підхід суттєво не відрізняється від ізолюваного втручання на мітральному клапані [1].

Лікування окремих пацієнтів з тяжкою мітральною недостатністю в результаті розриву ПМ може вимушено обмежуватись медикаментозною терапією через неприйняття високий хірургічний ризик. Є повідомлення про використання в такій ситуації перкутанної пластики мітрального клапана «край до краю» із застосуванням MitraClip – стандартної процедури для подібних пацієнтів з протипоказаннями до хірургічного лікування при хронічній мітральній недостатності [1, 13].

Аневризми та псевдоаневризми лівого шлуночка

Псевдоаневризма ЛШ є рідкісним ускладненням ІМ (за різними даними, 0,2–2 % випадків). Вона виникає за умов, коли місце зовнішнього розриву міокарда обмежене перикардом, перикардальними зрощеннями або тромбом. Спонтанна еволюція псевдоаневризми часто призводить до розриву тампонади і раптової смерті. Навіть за умов ранньої діагностики, розрив псевдоаневризми виникає в 30–45 % випадків. Ризик цього ускладнення ІМ зростає при використанні кортикостероїдів, нестероїдних протизапальних засобів і при артеріальній гіпертензії. Перенесений ІМ є найчастішою, але не єдиною причиною формування псевдоаневризми: вони можуть виникати після кардіохірургічних втручань, тупої або пенетруючої торакальної травми та внаслідок інфекційного ендокардиту [1, 2, 5, 14–16].

Істинна аневризма ЛШ відрізняється тим, що її зовнішня стінка завжди включає ендокард і міокард. Це тонкостінне утворення, яке є продовженням стінки ЛШ, має широке сполучення з порожниною і по суті є наслідком деформації стінки ЛШ в зоні трансмурального некрозу із втратою контрактильної функції міокарда і формуванням рубця. Гострий ІМ залишається основною причиною формування аневризм ЛШ, хоча після впровадження коронарної реперфузії частота цього ускладнення значно зменшилась: від 38 до 15 % і, навіть, 8 %. Інші причини розвитку аневризм – хвороба Chagas, саркоїдоз серця, наявність в міокарді сифілісних гум, гіпертрофія середніх відділів ЛШ з обструкцією і апікальним інфарктом. Ризик розриву аневризм, порівняно з псевдоаневризмами, суттєво нижчий [1, 2, 5, 14–16].

Типова локалізація псевдоаневризм після ІМ – нижня та задньо-бокова стінка ЛШ (82 %), що пояснюють захисною функцією діафрагми, до якої прилягає нижня стінка ЛШ. Положення пацієнта лежачи на спині в гострій фазі ІМ сприяє утворенню перикардіальних зрощень і відокремленню зони розриву. Середній час до встановлення діагнозу – 50 днів, лише в 1/3 випадків псевдоаневризму виявляють в перші 2 тижні після ІМ [1, 2].

Спектр клінічних проявів псевдоаневризми надзвичайно широкий. В значній частині випадків будь-яких симптомів немає (10–48 %) і ускладнення виявляють випадково, під час рутинного обстеження з візуалізацією або postmortem. За наявності симптомів найчастішими є біль в грудній клітці та задишка, а серед станів, які спостерігають у пацієнтів з псевдоаневризмою – раптова кардіальна смерть, застійна серцева недостатність, гострий ІМ, синкопе, тампонада, шлуночкові аритмії та тромбоемболічні ускладнення. При обстеженні можуть визначатись ознаки серцевої недостатності та новий шум при аускультатії серця (у 1/3 пацієнтів шуму немає). Неспецифічні зміни ЕКГ входять у 95 % хворих, елевация сегменту ST визначається в 20 % випадків [1, 2, 14–16].

Справжні аневризми, на відміну від псевдоаневризм, виникають найчастіше в передній та апікальній ділянках ЛШ на фоні повної тромботичної оклюзії передньої низхідної артерії, але можливе залучення нижніх або базальних відділів через оклюзію правої коронарної артерії. Половину аневризм виявляють вже на початку госпіталізації хворого з гострим коронарним синдромом, а інші 50 % – в наступні 3 місяці.

Клінічно у пацієнтів з істинною аневризмою може спостерігатись стенокардія через підвищений кінцево-діастолічний тиск в ЛШ, прогресування серцевої недостатності, гемодинамічно значимі шлуночкові аритмії та формування внутрішньопорожнинних тромбів у ділянці аневризми. При фізикальному обстеженні визначається посилений розлитий верхівковий поштовх, або 3-й і 4-й тони серця. На ЕКГ реєструються персистуюча більше 3 тижнів після ІМ елевация сегмента ST, без динамічних змін у послідовних записах, з патологічними зубцями Q відповідно до локалізації аневризми, та зубцями T невеликої (відносно комплексу QRS) амплітуди, порівняно з їх величиною в гострій фазі інфаркту. У більшості випадків лікування справжніх аневризм консервативне [14, 17].

Основні відмінності між істинними та псевдоаневризмами ЛШ за клінічними та інструментальними даними наведені в таблиці 1.

Рання діагностика псевдоаневризми має надзвичайно важливі терапевтичні й прогностичні наслідки через високий ризик розриву та раптової смерті. Виявлення псевдоаневризми ЛШ потребує високого рівня клінічної настороженості, нерідко з використанням декількох уточнювальних методів візуалізації, в тому числі коронарної ангіографії та вентрикулографії, трансторакальної ехокардіографії, черезстравохідної ехокардіографії, комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії серця, проте жоден з цих методів не є на 100 % точним. Золотим стандартом діагностики псевдоаневризм вважається контрастна вентрикулографія, хоча на практиці вона застосовується рідко. Якщо одночасно виконується коронарографія, в ділянці псевдоаневризми спостерігають переривання коронарного кровотоку [14].

Інформативність трансторакальної та черезстравохідної ехокардіографії у визначенні псевдоаневризми становить відповідно 26 і 75 % [17, 18]. Ехокардіографічна діагностика ґрунтується на виявленні мішкоподібної камери поза стінкою ЛШ, найчастіше задньою. Відмінність псевдоаневризми від справжньої аневризми – відносно вузька шийка, край якої утворює рубцевозмінений міокард, в той час як справжня аневризма є продовженням стінки серця. Псевдоаневризму відрізняє також те, що її можна візуалізувати поза межами сусідніх сегментів ЛШ. Кольорова доплерографія підтверджує сполучення між псевдоаневризмою і ЛШ. В порожнині псевдоаневризми можуть формуватись тромби [17–19].

У складних випадках диференційної діагностики допомагає МРТ серця, яка дозволяє отримати відповідь на питання, чи присутній міокард у стінках аневризматичного утворення, що визначає ключову відмінність істинних і псевдоаневризм. Часта знахідка при МРТ у пацієнтів з псевдоаневризмами – різке пізнє контрастування перикарда [2, 14–16].

При встановленні діагнозу псевдоаневризми зазвичай розглядається хірургічна корекція. Якщо псевдоаневризму виявили в перші 3 місяці від початку ІМ, операція є невідкладною через високий ризик розриву в такому терміні. При псевдоаневризмах ЛШ, виявлених випадково у віддаленому періоді після ІМ, хірургічне втручання пропонується одразу після верифікації діагнозу. Великі псевдоаневризми небезпечні не тільки через ризик розриву, але також через можливість тромбоемболії тромботичними масами, які походять з порожнини псевдоаневризми [1, 2, 14, 17, 19].

При хірургічному лікуванні псевдоаневризм використовують як пряме закриття дефекту за допомогою швів, так і накладання латки на дефект в межах життєздатних тканин, у той час як сама

Таблиця 1. Відмінності істинних і хибних аневризм ЛШ (за J. Elouazzani, I. Jandou, 2022)

Критерій	Аневризма ЛШ	Псевдоаневризма ЛШ
Частота	8–15 % ІМ	Рідко
Патофізіологія	Розтягнення зони ураженого сегмента	Розрив міокарда, обмежений перикардом
Локалізація	Передня і верхівкова	Задня і латеральна
Ризик розриву	+	+++
Лікування	Переважає медикаментозне	Хірургічне
Хірургічний ризик	Невизначений	Менший, порівняно з медикаментозним лікуванням
Інформативність ТТЕ	Висока	Низька
Методи візуалізації	ТТЕ±вентрикулографія, МРТ+++ , КТ+++	Вентрикулографія, МРТ+++ , КТ+++
Морфологія • шийка • стінка	Широка Міокард+перикард ±тромб	Вузька Перикард±тромб
Ускладнення	Серцева недостатність Шлуночкові аритмії Тромбоемболії Розрив	

псевдоаневризма може залишатись невиданою. При застоюванні будь-якого із цих підходів госпітальна летальність становить 20 %

Є можливість перкутанного лікування невеликих за розміром псевдоаневризм. Процедуру виконують під загальною анестезією, з контролем за допомогою черезстравохідної ехокардіографії або флюороскопії, використовуючи септальний окклюдер. Такий підхід має переваги у пацієнтів з високим хірургічним ризиком, або в разі потреби в повторному кардіохірургічному втручанні [1, 2, 14–17].

Раніше можливість медикаментозного лікування розглядалась при виявленні у асимптомних пацієнтів невеликих за розміром хронічних псевдоаневризм (<3 см), за умов динамічного ультразвукового та МРТ-контролю. Проте, в нещодавно опублікованому дослідженні Z. Zhong та співавт. (2022) при порівнянні хірургічного та консервативного підходу до лікування постінфарктних псевдоаневризм ЛШ було ще раз продемонстровано переваги хірургічного лікування. У групі 17 пацієнтів з псевдоаневризмами ЛШ після ІМ всі оперовані хворі (10 пацієнтів) пережили хірургічне втручання і при тривалому спостереженні мали І–ІІ функціональний клас за класифікацією NYHA, у них не було потреби в повторній операції або реваскуляризації. У той же час в групі хворих, які відмовились від операції (консервативне лікування, 7 пацієнтів) спостерігався 1 випадок смерті під час госпіталізації та 2 при подальшому спостереженні; всі смерті були кардіальними. Вживання у групі консервативного лікування становило 36 % за 24 місяці – достовірно менше, порівняно з групою хірургічного лікування ($p=0,024$). Автори дійшли висновку, що хірургічне лікування показане всім хворим з псевдоаневризмами, незалежно від симптомів, часу після ІМ та розміру псевдоаневризми, за винятком пацієнтів з неприйнятно високим хірургічним ризиком [20].

На відміну від лікування псевдоаневризм, ведення пацієнтів із справжніми аневризмами переважно консервативне. Призначають антикоагулянти для запобігання системним емболіям і препарати для лікування серцевої недостатності. Хірургічне лікування аневризм розглядається при рефрактерній серцевій недостатності, шлуночкових аритміях, які не відповідають на здійснення радіочастотної абляції, та рецидивних тромбоемболіях на фоні прийому антикоагулянтів. Відновлення фізіологічної геометрії ЛШ при хірургічному лікуванні аневризм досягають за допомогою утворення складки, висічення аневризми з лінійною пластикою або реконструкції шлуночка за допомогою ендовентрикулярної латки [1, 2, 14, 17].

Клінічний випадок псевдоаневризми ЛШ

Пацієнт Ю., 57 років, звернувся на консультацію в клініку 29 березня 2023 року для визначення можливості хірургічного лікування ІХС. Скарги на задишку при помірному навантаженні і підвищену втомлюваність.

Рік тому, 31/03/2022, вперше в житті виник напад інтенсивного за грудного болю. На той час пацієнт знаходився в зоні бойових дій, був вимушений активно пересуватися, можливість спеціалізованої медичної допомоги була обмежена. У зв'язку з про-

гресуючим погіршенням стану (періодично повторюювся біль, задишка, відчуття нестачі повітря, слабкість, запаморочення), 08/04/2023 викликав швидку допомогу і був госпіталізований в кардіологічне відділення, де встановлений гострий ІМ з зубцем Q нижньої стінки лівого шлуночка. При фізикальному обстеженні знайдені приглушеність тонів серця, систолічний шум на верхівці, акцент ІІ тону на аорті; ліва межа серця на середньоключичній лінії; АТ 110/70 мм рт. ст., ЧСС 72/хв. За даними ЕКГ від 08/04/2022 – синусова тахікардія, ЧСС 104/хв, блокада правої ніжки пучка Гіса, еволюція інфаркту міокарда нижньої стінки та верхівкових відділів ЛШ. На рентгенограмі ОГП – помірні застійні явища, розширення серця ліворуч. При ехокардіографії за коротким протоколом FOCUS випоту в перикарді не знайдено, глобальна систолічна функція ЛШ знижена, гіпо-акінезія в ділянці нижньої стінки.

Через пізні ушпиталення пацієнта коронарографія та реперфузія не здійснювались. Отримав подвійну антитромбоцитарну терапію, фраксипарин, розувастатин 40 мг, зофеноприл 7,5 мг 2 рази/добу, пантопризол 40 мг. На час виписування тест з 6-хвилинною ходьмою 450 м.

У травні 2022 року – стаціонарне лікування за місцем проживання, діагностовано постінфарктну аневризму нижньої стінки лівого шлуночка, недостатність мітрального клапана ІІ ступеня, пароксизм ФП, двобічний гідроторакс, ФВ 30 %. Повторне стаціонарне лікування 26/09/2022–05/10/2022 в терапевтичному відділенні з декомпенсацією СН. В березні 2023 року при повторній ехокардіографії виявлена гігантська аневризма задньо-бокової стінки ЛШ, недостатність мітрального клапана 3+ і значно знижена ФВ (24 %).

ЕКГ 29/03/2023: синусовий ритм, ЧСС 78/хв. Патологічний Q, елевація ST з негативним T у відведеннях II, III, aVF (без динаміки з попередніми ЕКГ) – ознаки аневризми нижніх відділів ЛШ. Блокада правої ніжки пучка Гіса. Дилатація лівого передсердя, гіпертрофія ЛШ (рис. 1).

Здійснена корекція медикаментозної терапії відповідно до стандартів лікування СН зі зниженою ФВ ЛШ: спіронолактон 25 мг/д, юперіо 50 мг двічі на день, бісопролол 1,25 мг/д, емпагліфозин 10 мг/д; продовжений прийом торасеміду 5 мг/д, розувастатину 40 мг/д, аспірину 100 мг/д, клопідогрелю 75 мг/д.

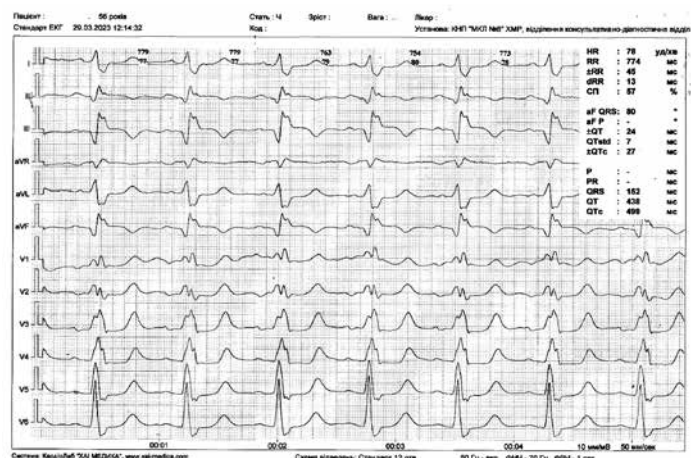


Рис. 1. ЕКГ хворого Ю., 57 років, 29/03/2023 р.

Перед скеруванням хворого до кардіохірургічної клініки здійснена МРТ-візуалізація серця. Мета дослідження – оцінка життєздатності міокарда, уточнення величини ФВ ЛШ, визначення анатомічних характеристик аневризматичного утворення. За даними МРТ 15/04/2023 р., знайдена значна дилатація ЛШ за рахунок широкого розриву нижньої та задньої стінок ЛШ з формуванням хибної дифузної задньо-базальної аневризми (умовні розміри 70×50 мм), ФВ ЛШ помірно знижена – 44 %. При відтермінованому контрастуванні виявлена постішемична субендокардіальна затримка контрасту, глибина >75 % – трансмуральні рубцеві зміни в сегментах 3, 4, 5, 9, 10, 11, 15; фіброз заднього папілярного м'яза (рис. 2). Таким чином, завдяки МРТ була встановлена псевдоаневризма ЛШ і суттєво вища, порівняно з даними ехокардіографії, ФВ ЛШ. Ці знахідки змінили оцінку доцільності хірургічного лікування пацієнта від можливо показаного до абсолютно необхідного.

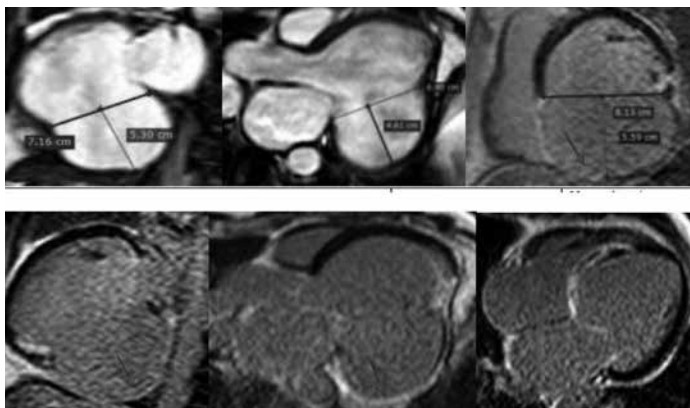


Рис. 2. МРТ пацієнта Ю., 57 років, 15/04/2023 р. (МРТ-ознаки перенесених Q-інфарктів в басейні RCA, CX. Хибна задньо-базальна (дифузна) аневризма лівого шлуночка; нежиттєздатний міокард – задня та нижня стінки ЛШ, задні відділи МШП (7 сегментів ЛШ), трансмуральні рубцеві зміни).

Одразу після встановлення діагнозу псевдоаневризми ЛШ пацієнт був скерований в Інститут серця МОЗ України м. Київ, де після додаткового обстеження успішно прооперований.

За даними коронарографії 01/05/2023, виявлений стеноз огинальної артерії – 50 %, субоклюзія в середній 1/3 та хронічна оклюзія дистальної 1/3 правої коронарної артерії. При дуплексному скануванні брахіоцефальних судин встановлене атеросклеротичне ураження сонних артерій із стенозами 30–40 % по діаметру.

Оперативне втручання 03/05/2023: резекція та ушивання псевдоаневризми ЛШ, пластика мітрального клапана за Алфієрі. Візуально стінка аневризматичного утворення під час операції була вкрай стоншена. Через кровотечу, наступного дня після операції хворий потребував реторакотомії, санації та ревізії порожнини перикарда та плевральних порожнин. Подальший перебіг післяопераційного періоду неускладнений, 18/05/2023 хворий виписаний для амбулаторного лікування. Останній раз пацієнт був обстежений в клініці 21 червня 2023 року, самопочуття задовільне.

Підсумовуючи розгляд псевдоаневризми після ІМ у нашого пацієнта, звернемо увагу на деякі особливості випадку:

- типові обставини для розвитку механічного ускладнення ІМ: пізнє ушпиталення та відсутність реперфузії;
- виявлення аневризматичного розширення задньо-нижньої стінки ЛШ через 2 місяці після ІМ (типові для псевдоаневризми локалізація і час встановлення);
- поява нового систолічного шуму на верхівці в гострій фазі ІМ (трапляється при механічних ускладненнях ІМ, потребує невідкладного ехокардіографічного обстеження);
- зміни ЕКГ зі стійкою елевацією сегмента ST у відведеннях з патологічним Q відповідно до зони інфаркту, відносно невеликим негативним зубцем T – характерні для справжніх аневризм, у пацієнтів із псевдоаневризмою виявляються у 20 % випадків;
- можливість існування псевдоаневризми з незвичайно широкими воротами (наслідок широкого розриву) і вища, порівняно з ехокардіографією, інформативність МРТ для встановлення справжньої анатомічної будови аневризматичного утворення ЛШ;
- значна відмінність показників ФВ за даними ультразвукового дослідження і МРТ, що потенційно може вплинути на ухвалення рішення про оперативне лікування.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Mechanical Complications of Acute Myocardial Infarction / A. A. Damluji, S. van Diepen, J. N. Katz [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 144. – P. e16–e35. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000985
2. Mechanical Complications of Acute Myocardial Infarction / F. F. Gong, I. Vaitenas, S. C. Malaisrie, K. Maganti // *JAMA*. – Cardiology Published online December 9, 2020. E1–E9.
3. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *European Heart Journal*. – 2017. 00, 1–8. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393.
4. Temporal trends and outcomes of mechanical complications in patients with acute myocardial infarction / A. Elbadawi, I. Y. Elgendy, K. Mahmoud [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv*. – 2019. – Vol. 12(18). – P. 1825–1836. DOI: 10.1016/j.jcin.2019.04.039.
5. Оришин Н. Д. Ехокардіографічна діагностика механічних ускладнень інфаркту міокарда / Н. Д. Оришин // *Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія*. – 2016. – № 1. – С. 26–35.
6. Becker A. E. Cardiac tamponade: a study of 50 hearts / A. E. Becker, J. P. van Montgen // *Eur. J. Cardiol*. – 1975. – Vol. 3(4). – P. 349–358.
7. Cardiogenic shock due to cardiac free-wall rupture or tamponade after acute myocardial infarction: a report from the SHOCK trial registry. should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock? / J. Slater, R. J. Brown, T. A. Antonelli [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2000. – Vol. 36(3), Suppl. A. – P. 1117–1122. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)00845-7.
8. Postinfarction left ventricular free wall rupture: a 17-year single-centre experience / F. Formica, S. Mariani, G. Singh [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. – 2018. – Vol. 53(1). – P. 150–156. DOI:10.1093/ejcts/ezz271
9. Outcome and profile of ventricular septal rupture with cardiogenic shock after myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry / V. Menon, J. G. Webb, L. D. Hillis [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2000. – Vol. 36. – P. 1110–1116. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)00878-0.
10. Surgical repair of ventricular septal defect after myocardial infarction: outcomes from the Society of Thoracic Surgeons National Database / G. J. Arnaoutakis, Y. Zhao, T. J. George [et al.] // *Ann. Thorac. Surg*. – 2012. – Vol. 94(2). – P. 436–443. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.020
11. Ventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction: clinical characteristics and contemporary outcome / S. H. Poulsen, M. Praestholm, K. Munk [et al.] // *Ann. Thorac. Surg*. – 2008. – Vol. 85. – P. 1591–1596.
12. Outcomes and hospital utilization in patients with papillary muscle rupture associated with acute myocardial infarction / B. Bhardwaj, G. Sidhu, S. Balla [et al.] // *Am. J. Cardiol*. – 2020. – Vol. 125. – P. 1020–1025. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.12.051

13. Valle J. A. Acute Mitral Regurgitation Secondary to Papillary Muscle Tear: Is Transcatheter Edge-to-Edge Mitral Valve Repair a New Paradigm? / J. A. Valle, R. L. Miyasaka, J. D. Carroll // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2017. – Vol. 10. – P. e005050. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005050
14. Elouazzani J. Aneurysm and pseudoaneurysm of the left ventricle / J. Elouazzani, I. Jandou // *Annals of Medicine and Surgery.* – 2022. – Vol. 75. – P. 103405. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103405>
15. Bisoyi S. Left ventricular pseudoaneurysm versus aneurysm / S. Bisoyi, A. K. Dash, D. Nayak // *Annals of Cardiac Anaesthesia.* – 2016. – Vol 19, Iss. 1. – P. 169–172.
16. Kapur P. Left ventricular outflow tract pseudoaneurysm diagnosed with point-of-care ultrasound in the emergency department / P. Kapur, M. Baimel, J. Chenkin // *CJEM.* – 2018. – Vol. 20(5). – P. 798–801. <https://doi.org/10.1017/cem.2018.20>
17. Left Ventricular Pseudoaneurysm: An Overview of Diagnosis and Management / F. Inayat, A. R. Ghani, I. Riaz [et al.] // *Journal of Investigative Medicine. High Impact Case Reports.* <https://orcid.org/0000-0001-7576-7319>
18. Value of combined cross sectional and Doppler echocardiography in the detection of left ventricular pseudoaneurysm after mitral valve replacement / M. Kupari, K. Verkkala, T. Maamies, G. Härtel // *Br. Heart J.* – 1987. – Vol. 58. – P. 52–56.
19. Thrombosed left ventricular pseudoaneurysm following myocardial infarction: a case report / F. Zouari, R. Tlili, F. Azaiez [et al.] // *J. Med. Case Reports.* – 2021. – P. 15. – P. 258 <https://doi.org/10.1186/s13256-021-02709-5>
20. Surgical and Conservative Treatment of Post-infarction Left Ventricular Pseudoaneurysm / Z. Zhong, Wu Song, S. Zheng, S. Liu // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2022. – Vol. 9. – P. 801511. DOI: 10.3389/fcvm.2022.801511

Summary

Mechanical complications of myocardial infarction

V. Y. Tseluyko, N. Ye. Mishchuk, O. E. Matuzok

V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

The article presents the definition of the possible mechanical complications of the myocardial infarction, mechanisms of their occurrence, clinical forms, approaches to urgent diagnostics and main therapeutic strategies. The article will be useful for cardiologists, doctors of the emergency departments, doctors of the functional diagnostics, family physicians

Key words: myocardial infarction, mechanical complications, myocardial rupture, ventricular septal rupture, papillary muscle rupture, left ventricular pseudoaneurysm, aneurysm

Проект «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

Випуск 4/2023

Фах: кардіологія

Модератор: кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна

Термін відправлення відповідей: протягом одного місяця з дати отримання журналу

Надсилати лише оригінали тестів

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В. Н. КАРАЗИНА

Анкета учасника проекту «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

1. ПІБ _____
Прізвище, ім'я, по батькові

2. Лікарська атестаційна категорія (на даний момент) _____

3. Професійні дані

Спеціальність _____ Звання _____ Посада _____

Останнє удосконалення (вид) _____ Останнє удосконалення (років) _____

4. Місце роботи

Повна назва закладу _____

Повна адреса закладу _____

Відомча належність (підкреслити): МОЗ, МШС, МО, СБУ, МВС, АМН, ЛОО або ін. _____

5. Домашня адреса

Індекс _____ Область _____ Район _____ Місто _____

Вулиця _____ Будинок _____ Корпус _____ Квартира _____

6. Контактні телефони

Домашній _____ Робочий _____ Мобільний _____

7. E-mail _____

Особистий підпис _____

Я, _____ (П.І.Б.), даю свій дозвіл на обробку моїх, вказаних вище, персональних даних відповідно до сформульованої в анкеті (учасника проекту) мети

_____ Ваш підпис

Правила відповідей на тести:

Позначайте правильну відповідь на запитання.

Ви можете вказати один або декілька правильних варіантів відповідей.

Журнал «Ліки України» Ви і Ваші колеги можуть придбати:

1. Шляхом передплати через Укрпошту (передплатний індекс 40543).
2. На медичних заходах, де представлено журнал «Ліки України».
3. За сприяння представників фармацевтичних компаній, з якими Ви співпрацюєте.

Тестові питання для самоконтролю

1. Важливим фактором ризику розриву міокарда на фоні гострого інфаркту міокарда є:

- а) куріння, оскільки воно сприяє розвитку багатосудинного атеросклерозу коронарних артерій;
- б) чоловіча стать;
- в) пізні та/або неповне відновлення кровопостачання міокарда в перші години захворювання.

2. Найціннішим інструментальним методом виявлення механічних ускладнень інфаркту міокарда є:

- а) електрокардіографія;
- б) ехокардіографія;
- в) коронарна ангіографія.

3. Ушпиталений хворий з гострим заднім ІМ. Виконана ЕхоКС – фракція викиду збережена. Виконане перкутанне втручання. Через 6 годин у хворого розвинувся набряк легень. Яка імовірна причина клінічного погіршення?

- а) перевантаження рідиною;
- б) під час втручання не був достатньою мірою відновлений коронарний кровотік, що призвело до падіння насосної функції міокарда;
- в) розрив папілярного м'яза.

4. У хворих з механічними ускладненнями інфаркту міокарда оперативне втручання:

- а) звичайно не показане з огляду на високий ризик втручання і не покращує прогноз;
- б) звичайно показане, незважаючи на високий ризик втручання, оскільки покращує прогноз;

5. При ультразвуковому обстеженні хворого у підгострий період інфаркту міокарда в перикарді, переважно в ділянці, що відпо-

відає зоні інфаркту, виявлене нашарування тромботичних мас. Імовірно у хворого має місце:

- а) підгострий розрив міокарда;
- б) аневризми серця;
- в) дисекція коронарної артерії.

6. Типова локалізація псевдоаневризми:

- а) вільна стінка правого шлуночка;
- б) передні і верхівкові відділи лівого шлуночка;
- в) задні і бокові відділи лівого шлуночка.

7. Початкові дії при лікуванні пацієнта з гострим розривом вільної стінки ЛШ відповідають лікуванню:

- а) гострого набряку легень;
- б) тампонади перикарда;
- в) кардіогенного шоку.

8. Початкові дії при лікуванні пацієнта з відривом папілярного м'яза відповідають лікуванню:

- а) гострого набряку легень;
- б) тампонади перикарда;
- в) кардіогенного шоку.

9. Морфологічна будова стінки післяінфарктної аневризми лівого шлуночка:

- а) міокард+перикард±тромб;
- б) перикард±тромб.

10. Гемодинамічні ефекти внутрішньоаортальної балонної контрпульсації:

- а) підвищення аортального тиску під час діастолі;
- б) підвищення середнього артеріального тиску в фазі вигнання;
- в) зменшення післянавантаження для лівого шлуночка;
- г) все перераховане.



Офіційні сторінки,
новини, коментарі

Відпуск ліків за електронним та паперовим рецептами: на замітку фармацевтам

Як відомо, від 1 квітня поточного року запрацював е-рецепт на всі рецептурні ліки за власні кошти пацієнта. При цьому перелік рецептурних ліків, як і правила їх відпуску в аптеці, не змінилися.

У Міністерстві охорони здоров'я зазначають, що від початку 2023 р. в українських аптеках погашено вже 6 млн е-рецептів, функціонал яких постійно розвивається, а груп ліків, які можна отримати за е-рецептом, стає дедалі більше.

Для поступового переходу на е-рецепт тепер у пацієнтів є можливість особисто обрати, який тип рецепта для нього зручніший – паперовий чи електронний.

Також пацієнти можуть отримати у лікаря інформаційну довідку, яка є допоміжним документом для пацієнта, що містить інформацію про ліки, їх дозування, тривалість та спосіб прийому. Для відпуску ліків за е-рецептом пацієнту не обов'язково пред'являти інформаційну довідку, достатньо назвати лише номер рецепта та код його погашення, які пацієнт отримав у смс-повідомленні.

Інформаційна довідка не прирівнюється до рецепта. Відповідно, фармацевту також не потрібно засвідчувати її власною печаткою після відпуску ліків.

Як і раніше, продовжують діяти винятки для відпуску е-рецептів – для регіонів, де йдуть бойові дії, а також придбання ліків волонтерами для потреб медичного фронту – у цих випадках ліки можна придбати без рецепта лікаря.

Від 1 липня поточного року ліки за програмою реімбурсації знову почали відпускатися лише за е-рецептом. Разом із тим, на прохання пацієнта лікар зможе додатково роздрукувати інформаційну довідку, в якій роз'яснена інформація про рецепт.

У МОЗ наголошують, що е-рецепт дозволяє більш ефективно управляти програмою «Доступні ліки», оцінювати, які запити та потреби є на рівні держави, і, відповідно, більш ефективно розподіляти бюджетні кошти.

Паперовий рецепт, поряд з електронним, у рамках програми «Доступні ліки» продовжить діяти лише на тимчасово окупованих, прифронтових територіях і територіях, де ведуться активні бойові дії.

Міністерство також звертає увагу, що за паперовими рецептами продовжують відпускатися рецептурні ліки в рамках пільгових програм, зокрема й за постановою КМУ від 17.08.1998 р. № 1303.

Разом із тим, невдовзі відпуск наркотичних (психотропних) лікарських засобів, часткова чи повна вартість яких відшкодовується в рамках програм місцевих бюджетів згідно з постановою № 1303, також буде здійснюватися за е-рецептом.

Усі без винятку пацієнти, які проходять складне лікування та потребують знеболювання, зможуть отримувати рецепт на такі ліки у більш зручний для них спосіб.

Ліки екстемпорального (за потреби) виготовлення, як і раніше, відпускатимуться за паперовими рецептами.

МОЗ нагадує, що правила зберігання паперових рецептів залишаються без змін. Паперові рецептурні бланки форм ф-1 та ф-3 зберігаються в аптеках відповідно до наказу МОЗ України від 19.07.2005 р. № 360.

Підготовлено ТОВ «Медікс Груп»

Синергізм препаратів допомагає у боротьбі зі стійкими патогенами

Відомо, що грибкові захворювання виявляють у понад 1 млрд людей у всьому світі. Вони є причиною 1,5 млн випадків смерті на рік (Bastos R.W. et al., 2023). Повідомляється про зростаючу кількість нових випадків виявлення грибів із резистентністю до стандартних протигрибкових препаратів. Зокрема, грибок *Candida auris* вже визнано серйозною загрозою для здоров'я людства через його широку вроджену та набуту стійкість до сучасної антимікотичної терапії (Sanyaolu A. et al., 2022). У зв'язку з розвитком підвищеної резистентності збудників до ліків, складними діагностичними критеріями та обмеженими сучасними терапевтичними можливостями вчені всього світу займаються пошуком вирішення цієї проблеми.

Стійкість до ліків виникає, коли мікроорганізм (гриб, бактерія або вірус) знаходить спосіб вижити і продовжувати розмножуватися навіть за наявності препарату, який повинен пригнічувати його ріст. Нещодавно бразильські дослідники припустили, що декілька препаратів із різними механізмами дії зможуть швидше інактивувати стійкий патоген. Мова йде про гриби *Aspergillus fumigatus*, які викликають інвазивний легеневий аспергільоз – поширену інфекцію у відділеннях інтенсивної терапії, смертність від якої становить 60–90 % (Hoening M. et al., 2022). Зокрема, протигрибковий препарат каспофунгін пригнічує синтез клітинної стінки гриба, пов'язаної з цілісністю структури, що оточує плазматичну мембрану. Але він не знищує *A. fumigatus*, а лише

перешкоджає його розмноженню. Як свідчить дослідження, при поєднанні з брилацидином – міметиком дефенсину, що діє як руйнівник бактеріальної клітинної мембрани, підвищується як мукостатична, так і мукоцидна дія щодо *A. fumigatus*. Також вчені заявили, що ця комбінація виявила ефективність проти штаму грибів *Mucorales*, які викликають деформації обличчя (виявляють в основному в Індії та Пакистані).

Учені наголошують на широких перспективах використання комбінацій брилацидину в боротьбі з іншими мультирезистентними штамми патогенів, та потребі в подальших клінічних дослідженнях цих препаратів (Bastos R.W. et al., 2023).

Підготовлено ТОВ «Медікс груп»

Як лікувати артеріальну гіпертензію: монопрепаратом чи комбінацією препаратів?

Артеріальна гіпертензія є одним із найпоширеніших захворювань людства. За даними ВООЗ, кожен четвертий чоловік та кожна п'ята жінка, а загалом понад 1 млрд людей у світі страждають від цього захворювання. В Україні, за даними дослідження STEPS, у 34,8 % опитаних відмічають підвищений артеріальний тиск (АТ) чи артеріальну гіпертензію (АГ). Частка населення з підвищеним артеріальним тиском різко зростає з віком. У віковій групі 18–29 років – близько 12,7 %, у віковій групі 60–69 років – 71,1 %.

При лікуванні артеріальної гіпертензії перед лікарями постає питання вибору моно- чи комбінованої терапії. Тактика антигіпертензивної терапії, згідно з українським клінічним протоколом, визначає, що комбінована антигіпертензивна терапія має бути застосована у пацієнтів із артеріальною гіпертензією ≥ 2 -го ступеня. Наприклад, при рівні АТ у пацієнта $> 160/100$ мм рт. ст. про монотерапію мова йти не може. Те саме стосується пацієнтів високого/дуже високого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Тобто монотерапія в принципі можлива за наявності в пацієнта м'якої артеріальної гіпертензії і низького/помірного ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.

Комбінована антигіпертензивна терапія має низку переваг:

- кращий антигіпертензивний ефект. Застосування комбінації препаратів дає змогу отримати вищу ефективність, ніж при підвищенні дози одного препарату. Показано, що комбінація двох препаратів у 5 разів ефективніше знижує артеріальний тиск, порівняно з підвищенням дози одного засобу (Wald D. S. et al., 2009);
- швидший ефект у досягненні цільового рівня АТ. Комбінована

терапія зі старту лікування забезпечує швидший контроль АТ, ніж монотерапія (Gradman A. H. et al., 2013);

- запобігання серцево-судинним ускладненням – найважливіша мета, оскільки всі заходи, яких вживають задля зниження АТ, спрямовані на зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і продовження життя хворих.

Як відомо, в Україні реалізується програма реімбурсації лікарських засобів, яка включає і препарати для лікування артеріальної гіпертензії. Проте до неї включено лише монопрепарати для лікування артеріальної гіпертензії.

Якщо розглянути, на які препарати групи С «Засоби, що впливають на серцево-судинну систему» пацієнти витрачають найбільше коштів, то, за даними компанії «Proxima Research», за підсумками 6 міс. 2023 р. у топ-5 брендів за обсягами продажу у грошовому вираженні входять Трипліксам, Детралекс, Вальсакор, Каптопрес та Ко-пренеса. Тобто лідерами за обсягами продажу у грошовому вираженні є комбіновані препарати, і включення їх до програми реімбурсації значно підвищить їх економічну доступність для населення.

Підготовлено ТОВ «Медікс Груп»

Прискорити введення в дію закону «Про лікарські засоби» – на часі

11 липня поточного року від Комітету з охорони здоров'я Європейської Бізнес Асоціації (European Business Association – EBA) до Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування і Міністерства охорони здоров'я України надійшло звернення з пропозицією прискорити введення в дію нового Закону України від 28.07.2022 р. № 2469-IX «Про лікарські засоби» (далі – Закон).

Як відомо, Закон є спільним напрацюванням усіх зацікавлених осіб фармацевтичної галузі України та має стати відповідною точкою в імплементації регулювання Європейського Союзу в цій сфері. Його прийняття збіглося з найтяжчим періодом у житті нашої держави, що об'єктивно призвело до необхідності визначити момент введення його в дію, прив'язаний до завершення воєнного стану. Завдяки Збройним силам України, консолідації зусиль органів державної влади та суспільства ми можемо впевнено казати про можливість здійснення реформування фармацевтичної галузі України та її європейської інтеграції вже нині.

У ЕВА відзначають, що визначений момент введення в дію Закону через 30 місяців після завершення воєнного стану породжує значну невизначеність щодо термінів, необхідних для підготовки змін до інших нормативно-правових актів, створення нового органу державного контролю та підготовки операційної діяльності бізнесу до їх запровадження.

Дотримуючись ідентичних позицій, які висловлювалися під час

підготовки Закону до другого читання у Верховній Раді України, на думку Комітету з охорони здоров'я ЕВА, об'єктивно необхідним строком для імплементації більшості положень Закону є термін 2–3 роки.

Відтак ЕВА пропонує визначити чіткий строк введення в дію Закону – а саме з 1 січня 2026 р. (за винятком деяких положень, щодо яких вже сьогодні визначені інші перехідні періоди).

В Асоціації впевнені, що таке рішення спричинило б якісний вплив на гарантування пацієнтам в Україні доступу до сучасного та ефективного медикаментозного лікування, надало б чітке розуміння стратегічних напрямів розвитку галузі, а також стало визначальним елементом успішності ініціативи щодо розширення Угоди про оцінку відповідності та прийнятності промислової продукції (Agreements on Conformity Assessment and Acceptance of industrial Goods – ACAA) між Україною та ЄС на сферу лікарських засобів та євроінтеграції в цілому.

Підготовлено ТОВ «Медікс груп»

ВООЗ рекомендує відмовитися від тривалого використання підсолоджувачів

Ця рекомендація базується на результатах систематичного огляду, який зібрав дані близько 300 досліджень за участю дорослих, дітей, вагітних і змішаного населення.

Отримані дані свідчать про те, що використання підсолоджувачів не дає довгострокової користі у зменшенні кількості жиру в організмі у дорослих чи дітей. Вони також припускають, що тривале їх використання може мати небажані побічні ефекти.

Результати проспективних когортних досліджень показують, що більш високе споживання підсолоджувачів пов'язане з підвищеним ризиком розвитку цукрового діабету 2-го типу, серцево-судинних захворювань і смертності від усіх цих причин у дорослих.

Що стосується ризику розвитку раку, результати досліджень свідчать про зв'язок між споживанням сахарину та раком сечового міхура, але суттєвого зв'язку щодо інших типів раку не виявлено.

Відносно менше досліджень проведено для дітей, і результати були в основному непереконливими.

Нарешті, результати для вагітних свідчать про те, що більш високе споживання підсолоджувачів пов'язане з підвищеним

ризиком передчасних пологів (низька достовірність доказів) і, можливо, ожиріння у нащадків (дуже низька достовірність доказів).

Отже, потрібно розглянути інші способи зменшення споживання вільних цукрів, наприклад споживання їжі з природними цукрами, наприклад фруктів, або несолодкої їжі та напоїв.

Рекомендація стосується всіх людей, за винятком осіб з уже наявним цукровим діабетом, і включає всі синтетичні та природні або модифіковані підсолоджувачі, заявили у ВООЗ.

Рекомендація не поширюється на засоби особистої гігієни та засоби гігієни, що містять підсолоджувачі, такі як зубна паста, креми для шкіри та ліки.

Оскільки відмічений у доказах зв'язок між споживанням підсолоджувачів та наслідками захворювання може бути змішаний базовими характеристиками учасників дослідження, ВООЗ оцінила цю рекомендацію як «умовну».

Підготовлено ТОВ «Медікс Груп»

Закон про легалізацію ліків на основі канабісу ухвалено в першому читанні у Верховній Раді України

13 липня поточного року Верховна Рада України ухвалила в першому читанні законопроект № 7457 «Про регулювання обігу рослин роду коноплі (*Cannabis*) в медичних, промислових цілях, науковій та науково-технічній діяльності для створення умов щодо розширення доступу пацієнтів до необхідного лікування онкологічних захворювань та посттравматичних стресових розладів, отриманих внаслідок війни».

За відповідне рішення проголосували 268 народних депутатів.

Легалізація лікарських засобів на основі канабісу допоможе здолати наслідки хіміотерапії, лікувати посттравматичний стресо-

вий розлад (ПТСР) у військових, допомагати пацієнтам з хворобою Паркінсона та паліативним хворим.

Підготовлено ТОВ «Медікс Груп»