



№ 1 (62)  
 2023 р.  
 12 750 примірників  
 Передплатний індекс 37631

## Пульмонологія

## Алергологія

## Риноларингологія



### Редакція

Світлій пам'яті  
 Ігоря Іванченка

Читайте на сторінці **9**



Кандидат медичних наук

**О.В. Катілов**

Аускультация легень:  
 класифікація  
 дихальних шумів

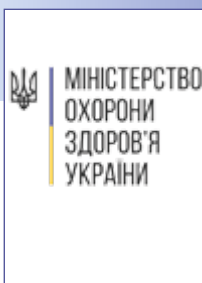
Читайте на сторінці **10**



Погоджувальний  
 документ GOLD

Керівництво  
 Глобальної стратегії  
 діагностики, лікування  
 та профілактики ХОЗЛ

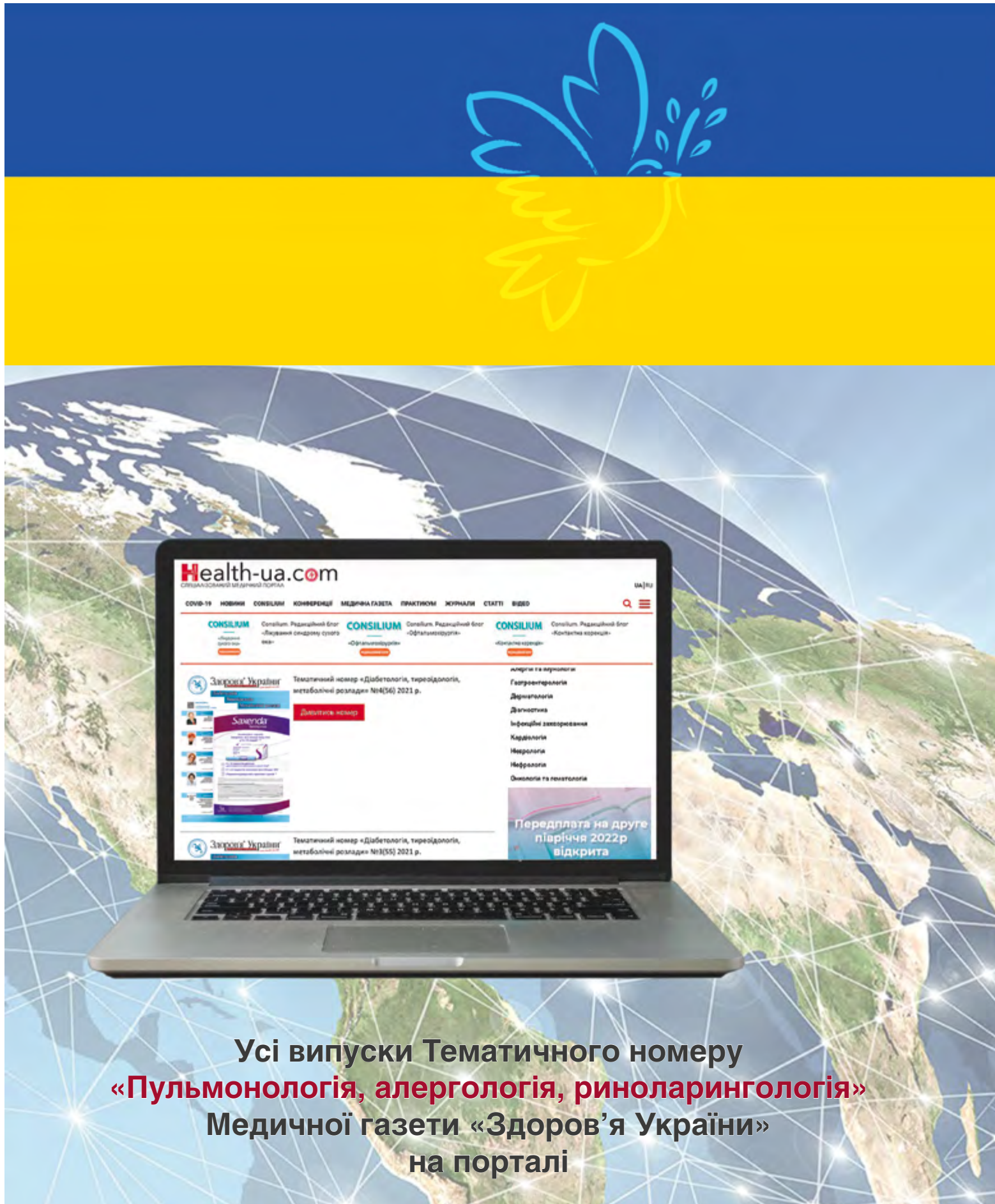
Читайте на сторінці **18**



Рекомендації

Клінічна настанова,  
 заснована на доказах  
 «Спадковий  
 ангіоневротичний  
 набряк»

Читайте на сторінці **3**



Усі випуски Тематичного номеру  
 «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»  
 Медичної газети «Здоров'я України»  
 на порталі

**Health-ua.com**  
 СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



# С1-ІНГІТОР ДЛЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СПАДКОВИМ АНГІОНЕВРОТИЧНИМ НАБРЯКОМ (САН)



С1-ІНГ, схвалений для профілактики та невідкладного лікування нападів у пацієнтів дитячого віку, підлітків та дорослих<sup>1</sup>



С1-ІНГ, понад 8 років досвіду застосування в клінічній практиці<sup>2</sup>



1 фіксована доза для рутинної профілактики для різних вікових груп<sup>2</sup>



можливість покращити якість життя<sup>3</sup>



лікування, яке добре переноситься<sup>2</sup>



**Склад: діюча речовина:** C1 inhibitor (human); **Лікарська форма.** Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби, що застосовуються при спадковому ангіоневротичному набряку. Інгібітор С1, отриманий з плазми. Код АТХ В06А С01. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування і профілактика нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедур у дорослих і дітей (віком від 2 років) зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН). Рутинна профілактика нападів ангіоневротичного набряку у дорослих та дітей (віком від 6 років) з важкими і рецидивуючими нападами спадкового ангіоневротичного набряку (САН), які не переносять або недостатньо захищені пероральним профілактичним лікуванням, або у пацієнтів, які неадекватно реагують на повторне невідкладне лікування. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** Найбільш поширеними побічними реакціями, що спостерігалися після інфузії препарату Сінрайз в клінічних дослідженнях, були головний біль і нудота. Побічні реакції, що спостерігалися при застосуванні препарату Сінрайз, класифікуються за системно-органими класами MedDRA та абсолютною частотою. Частота визначається як дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ) і невідомо (не можна оцінити за наявними даними). Побічні реакції, про які повідомлялося у клінічних дослідженнях та післяреєстраційних звітах: реакція підвищеної чутливості, головний біль, запаморочення, нудота, блювання, висип, еритема, свербіж, висип/еритема у місці ін'єкції, біль у місці інфузії, гіпертермія. Загалом безпека та переносимість препарату Сінрайз однакові у дітей, підлітків і дорослих. підозрювані побічні реакції. **Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка.** Механізм дії. Інгібітор С1 входить до складу надродина білків інгібітора серинової протеази, або серпіну. Основна функція серпінів полягає в регуляції активності серинових протеаз. Інгібітор С1 являє собою одноланцюговий глікопротеїн, виявлений в плазмі, який в зрілому стані складається з 478 амінокислот із середньою молекулярною масою 105 кД. Інгібітор С1 інгібує систему комплементу шляхом зв'язування з C1r і C1s, двома активними ферментними субодинами першого компонента системи комплементу (С1) в класичному шляху, а також з манозозв'язуючими лектинасоційованими сериновими протеазами в лектиновому шляху. Основним субстратом активованого ферменту С1 є С4; відсутність інгібування С1 призводить до зниження рівня С4. С1 є найбільш важливим інгібітором активації контакту і регулює контактну систему і внутрішній шлях коагуляції шляхом зв'язування та інактивації калікреїну і фактора XIIa. Оскільки ці шляхи є частиною посиленних ферментних каскадів, без інгібітора С1 спонтанна або тригерна активація цих шляхів може призвести до безперешкодної активації та набряку. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. Зберігати в недоступному для дітей місці! За рецептом. **Виробник.** Бакстер АГ, Австрія. Р. П. МОЗ України № № UA/18748/01/01 від 11.05.2021 року.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування  
Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість лікарського засобу Ви можете до ТОВ «Такеда Україна»  
за тел. (044) 390-09-09 Email: AE.Ukraine@takeda.com

Посилання: 1.Maurer M, et al. Allergy. 2022 <https://doi.org/10.1111/all.15214> .2. Cinryze (C1 inhibitor [human]) Summary of Product Characteristics. March 2018. 3. Lumry WR, et al. Allergy Asthma Proc. 2014;35:371-376.

ТОВ «Такеда Україна», вул. Солом'янська, 11, БЦ Eleven, 11-й поверх, 03110, Київ, Україна. Тел.: +380 44 390 09 09.  
Факс: +380 44 390 29 29. E-mail: ua-office@takeda.com



# Клінічна настанова, заснована на доказах «Спадковий ангіоневротичний набряк»

## Частина 1: Визначення, класифікація, діагностика, лікування, профілактика

**Клінічна настанова (КН) «Спадковий ангіоневротичний набряк»** розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України № 751 від 28.09.2012 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України за № 2001/22313 (зі змінами) від 29.11.2012. КН адаптована для системи охорони здоров'я України на основі КН The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15214>. КН «Спадковий ангіоневротичний набряк» – це рекомендаційний документ із найкращої медичної практики і не має розцінюватись як стандарт медичного лікування. **Спадковий ангіоневротичний набряк (САН)** – рідкісне генетичне захворювання, яке характеризується рецидивними епізодами ангіоневротичного набряку (АН), що зазвичай виникає в шкірі і підшкірній клітковині або на слизових оболонках верхніх дихальних шляхів (ВДШ) і шлунково-кишкового тракту (ШКТ). САН є серйозною глобальною проблемою, оскільки значуще впливає на якість життя не лише самих пацієнтів, а й їхніх родин.

Сьогодні відомі два типи САН, спричиненого дефіцитом функціонального білка-інгібітора C1-естерази (C1-INH), патофізіологічним підґрунтям яких є абсолютний (тип 1) або відносний (тип 2) дефіцит C1-INH, що призводить до надлишкової продукції брадикініну й активації рецептора брадикініну B2. Підвищена продукція брадикініну та інших медіаторів спричинює збільшення проникності судин і, відповідно, просочування рідини в навколишні тканини, результатом чого і є АН.

Це другий перегляд та оновлення міжнародних рекомендацій із діагностики та лікування САН (далі – Керівництво), який був розроблений Всесвітньою організацією з алергії (World Allergy Organization – WAO) у співпраці з Європейською академією алергії та клінічної імунології (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI). Оновлена версія відрізняється від минулої редакції та інших керівних принципів, консенсусних звітів і документів, оскільки ґрунтується на останніх опублікованих доказах стосовно САН, а також на досвіді експертів.

В оновленому Керівництві враховано систему оцінки досліджень і рекомендацій для протоколів AGREE II і методи, запропоновані робочою групою GRADE. Відповідно до підходу GRADE цей перегляд визнає, що одних лише доказів недостатньо для прийняття рішень щодо лікування, тому під час створення рекомендацій враховували користь і переваги, а також клінічні обставини і досвід експертів.

Для розробки цього оновлення та перегляду настанови було залучено глобальну та різноманітну групу експертів-клініцистів, науковців, пацієнтів із САН та представників пацієнтів. Склад експертної групи відображає глобальний характер цієї настанови з географічним і гендерним балансом її членів. З огляду на те, що лікування пацієнтів з АН потребує міждисциплінарного підходу, були залучені також спеціалісти різних галузей, зокрема алергології, дерматології, невідкладної медицини, гастроентерології, гематології, імунології, внутрішньої медицини, отоларингології та педіатрії.

Зусилля експертної групи координували члени керівного комітету (ММау, ММаг, СВ і ТС). Усі члени групи лікарів/клініцистів мали активно лікувати пацієнтів з АН і/або брати участь у дослідженнях, безпосередньо пов'язаних з АН. Усі члени експертної групи надали фінансову інформацію. Унікальність цієї настанови в тому, що глобальна участь була забезпечена участю міжнародних експертів із п'яти континентів і 28 країн. Усі члени комісії експертів отримали повноваження бути делегатами національного чи міжнародного наукового товариства, яке письмово підтвердило, що воно призначило експерта своїм делегатом, а також що воно схвалило настанову та сприятиме її розповсюдженню.

**Метою оновленого Керівництва є надання клініцистам та їхнім пацієнтам рекомендацій, які допоможуть їм у прийнятті раціональних рішень у менеджменті САН, насамперед САН 1- і 2-го типів (САН-1/2).**

Ключова причина не зосереджуватися на САН з нормальним рівнем C1-INH полягає в тому, що для більшості пацієнтів діагностика неможлива. Генетичний аналіз може виявити лише незначну підгрупу пацієнтів із наявною підозрою на це захворювання. Окрім того, деякі дані свідчать, що роль брадикініну як основного медіатора набряку при САН є сумнівною. Це наводить на думку про необхідність повторної оцінки САН з нормальним рівнем C1-INH.

В оновленому документі висвітлено 28 рекомендацій, з яких 7 – нові, 13 – змінені і 8 – залишилися без змін, порівняно з попередньою редакцією документу. Основні питання, висвітлені в цих рекомендаціях:

- Як треба визначати і класифікувати САН?
- Як потрібно діагностувати САН?
- Як лікувати пацієнтів із САН і які варіанти лікування мають використовуватися?
- Які цілі лікування САН?
- Чи має лікування САН відрізнятися в декретованих групах пацієнтів, таких як діти і вагітні/ жінки, що годують груддю?

- Як пацієнти із САН мають стежити за активністю захворювання?

Важливо також зазначити, що в певних регіонах світу в пацієнтів із САН доступ до сучасної діагностики й терапії є обмеженим. Цей перегляд і оновлення рекомендацій мають на меті допомогти змінити це, а також сприяти глобальному використанню рекомендованих методів діагностики й лікування для всіх пацієнтів.

**■ Коментар робочої групи:** На момент розробки КН діагностичні методи щодо САН в Україні доступні переважно в комерційних лабораторіях. Визначення концентрації C1-INH і його активності проводиться виключно в комерційних лабораторіях. Генетичні методи діагностики також доступні лише опосередковано через зарубіжні комерційні лабораторії.

У рекомендаціях цієї настанови використовують стандартні формулювання, тобто «ми рекомендуємо» або «ми пропонуємо». «Ми рекомендуємо» відображає наполегливу рекомендацію. Тобто мається на увазі, що:

- усі або майже всі поінформовані люди зроблять такий вибір:
- постачальникам медичних послуг потрібно менше часу для прийняття рішень і більше часу для подолання перешкод для їх впровадження і дотримання;
- у більшості клінічних ситуацій рекомендація може бути прийнята як належна. «Ми пропонуємо» відображає слабку рекомендацію, яка означає, що:
  - більшість поінформованих людей зробить такий вибір, але значна кількість не зробить;
  - постачальники медичних послуг і пацієнти мають приділяти більше часу процесу прийняття рішень.

Важливо, що ця настанова визнає та має на меті пом'якшити різницю в ресурсах охорони здоров'я для лікування САН між країнами. Рекомендації, наведені в цій настанові, спрямовані на формування оптимального підходу до САН шляхом розробки глобальних стандартів діагностики та лікування. Ця інструкція діятиме протягом наступних 4 років після її публікації, до наступного оновлення та перегляду. Нові ідеї та вдосконалені інструменти діагностики й лікування, які впроваджуються до наступного перегляду та оновлення цієї настанови, потрібно використовувати для поліпшення лікування САН, щойно вони стануть доступними.

### Визначення, номенклатура і класифікація

АН характеризується транзиторною судинною реакцією глибоких шкірних/ підшкірних тканин або слизових/ підслизових тканин із локально підвищеною проникністю кровоносних судин, що призводить до набряку тканин. Розрізняють ангіонабряк, опосередкований брадикініном і/або медіаторами мастоцитів, зокрема гістаміном. АН, зумовлений брадикініном, може бути спадковим або набутим. САН може виникати внаслідок дефіциту/дефекту C1-INH або внаслідок інших механізмів.

Різні форми САН розпізнають та ідентифікують генетично:

1. САН унаслідок дефіциту білка C1-INH (САН тип 1, САН-1) характеризується низьким антигенним і функціональним рівнем C1-INH.
2. САН унаслідок дисфункції білка C1-INH (САН тип 2, САН-2) характеризується нормальним (або підвищеним) антигенним рівнем білка C1-INH, але низькою його функцією.
3. САН із мутацією гена XII фактора зсідання крові (САН-FXII).
4. САН із мутацією гена ангіопоетину-1 (САН-ANGPT1).
5. САН із мутацією гена плазміногену (САН-PLG).
6. САН із мутацією кініногену-1 (САН- KNG1).
7. САН із мутацією гена міоферліну (САН-MIOF).
8. САН із мутацією генів гепарансульфату 3-О-сульфотрансферази (САН-HS3ST6).

До того ж у деяких пацієнтів окремо виділяють САН через невідомі мутації (САН-UNK).

**■ Коментар робочої групи:** САН, спричинений мутаціями, які зазначені в пунктах 3–6, спостерігають надзвичайно рідко (їх частота становить <1% усіх випадків), і майже в усіх випадках наявний обтяжений сімейний анамнез. Діагностувати їх можливо лише за допомогою генетичного обстеження. Необґрунтоване встановлення діагнозу «САН через невідомі мутації» можливе через недостатні лабораторні можливості. Ураховуючи рідкісність стану, має бути проведено повне лабораторне обстеження, у тому числі широкий перелік тестів для диференційної діагностики для виключення інших захворювань (автоімунних, алергічних, ендокринних та ін.) як причини рецидивних набряків.

Різні форми САН мають деякі спільні із САН клінічні ознаки і, імовірно, варіанти терапії. Відомо також кілька типів брадикінін-опосередкованого набутого АН, основні з них це набутий дефіцит C1-INH з низьким рівнем C1-інгібітора (НАН-C1-INH) і зумовлений інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту АН (іАПФ-АН) (табл. 1). Ці типи АН мають деякі спільні із САН клінічні особливості й варіанти лікування.

### Патофізіологія САН

#### Патофізіологія САН-1 і САН-2

САН-1/2 – рідкісний автосомно домінуючий стан, який уражає приблизно 1 людину на 50 тис осіб. САН-1/2 пов'язаний із мутацією гена SERPING1, який кодує C1-INH49. Натепер відомо понад 700 видів мутацій гена SERPING1, асоційованих зі САН-1/250. У приблизно 20–25% пацієнтів за захворювання відповідає первинна мутація *de novo* SERPING.

C1-INH – інгібітор серинової протеази (SERPIN) і основний інгібітор декількох протеаз комплексу (C1r, C1s і серинова протеаза, асоційована з лектином, що зв'язує манозу (MASP), 1 і 2) і протеаз контактних систем (калікреїн плазми і коагулюючий FXIIa), а також відносно другорядний інгібітор фібрінолітичної протеази плазміну.

Основним медіатором набряку при САН-1/2 є брадикінін – низькомолекулярний нанопептид, який генерується, коли

Таблиця 1. Класифікація АН

АН, спричинений брадикініном				АН, спричинений медіаторами мастоцитів		Медіатор невідомий
C1-INH дефіцит/ дисфункція		C1-INH норма		IgE-опосередкований	Не-IgE-опосередкований	Медіатор невідомий
САН	НАН	САН	НАН			
САН-1 САН-2	НАН-C1-INH	САН-nC1-INH (САН-FXII, САН-PLG, САН-KNG1, САН- HS3ST6, САН-ANGPT1*, САН-MYOF*, САН-UNK)	іАПФ-АН. АН, індукований іншими препаратами*	АН з анафілаксією. АН з/без уртикарій (кропив'янка)	АН з/без уртикарій (кропив'янка)	Ідіопатичний АН
<p><b>Примітки.</b> САН-1 – САН унаслідок дефіциту C1-INH; САН-2 – САН унаслідок дисфункції C1-INH; НАН – набутий АН унаслідок дефіциту C1-інгібітора; САН-nC1-INH – САН із нормальним рівнем C1-INH, зумовлені мутаціями FXII (фактор XII), ANGPT1 (ангіопоетин-1), PLG (плазміноген), KNG1 (кініноген), MYOF (міоферлін) і HS3ST6 (гепарансульфат-глюкозамін-3-О-сульфотрансфераза б) або невідому (UNK). +САН-ANGPT1 і САН-MYOF зумовлені мутаціями, які зачіпають ендотелій судин, і роль брадикініну як медіатора симптомів АН, очевидно, є непрямим або умовним; * – інші препарати (блокатори рецепторів ангіотензину II, гліптини, інгібітори непериліну або активатори тканинного плазміногену) потенційно здатні індукувати брадикініноопосередкований АН.</p>						

Продовження на стор. 4.

## Клінічна настанова, заснована на доказах «Спадковий ангіоневротичний набряк»

Продовження. Початок на стор. 3.

активний калікреїн плазми розщеплює високомолекулярний кініноген (HMWK). Брадикінін швидко метаболізується ендogenousними металопротеазами, серед яких АПФ. Калікреїн плазми активується зі свого неактивного проензиму прекалікреїну фактором протеази XII (FXII), який може легко активуватися під час контакту з негативно зарядженими поверхнями. І калікреїн плазми, і FXII інгібуються C1-INH. Підвищена судинна проникність, спровокована вивільненням брадикініну при АН, медіюється через рецептор брадикініну B2.

### Патофізіологія САH-nC1-INH

САH-nC1-INH – група дуже рідкісних захворювань, клінічні прояви яких дуже схожі на САH-1/2. На сучасному етапі визнано 6 типів САH-nC1-INH на основі ключових мутацій: FXII, ANGPT1, PLG, KNG1, MIOF і HS3ST6. Однак у більшості пацієнтів із САH-nC1-INH не можна визначити мутацію гена, а патогенез ще потрібно детально охарактеризувати. Існують клінічні докази, що брадикінін може відігравати суттєву роль при певних типах САH-nC1-INH, особливо в пацієнтів із мутацією FXII і PLG, тоді як САH-ANGPT1 і САH-MIOF зумовлені мутаціями, які зачіпають ендотелій судин. Хоча САH-nC1-INH має певні спільні з САH-1/2 клінічні ознаки і, можливо, варіанти лікування, ці рекомендації зосереджені на САH-1/2.

### Діагностика

САH-1/2 потрібно запідозрити, якщо в пацієнта в анамнезі наявний рецидивний набряк шкіри (кінцівок, обличчя, геніталій), органів ШКТ (болючі спазми в животі і/або набряк гортані). Ця підозра отримує додаткове підґрунтя, коли пацієнти повідомляють про будь-який фактор або про наявність таких факторів:

- обтяжений сімейний анамнез (хоча у 25% пацієнтів його може не бути);
- перші епізоди симптомів у дитячому/підлітковому віці;
- рецидивний абдомінальний біль;
- випадок набряку ВДШ;
- відсутність реакції на антигістамінні лікарські засоби (ЛЗ), кортикостероїди або епінефрин;
- наявність продромальних ознак або симптомів перед набряком і/або
- відсутність уртикаріїв.

Підозра на САH-1/2 має бути основою для запиту на лабораторні дослідження з метою підтвердження діагнозу. Визначення функції C1-INH, білка C1-INH і С4 у сироватці/плазмі крові використовують для діагностики САH-1/2 (Рекомендація 1; рис. 1). При проведенні цих трьох тестів діагностична точність виявлення САH-1/2 є вищою порівняно з використанням одного з них. Ця настанова визнає, що доступність і якість тестів на функцію C1-INH, білок C1-INH і С4 відрізняються в усьому світі, що змушує лікарів у деяких країнах адаптувати свій власний діагностичний підхід (наприклад, чутливість тесту С4 може збільшуватися в разі взятті крові під

час нападу, але без підвищення специфічності). У країнах, де рекомендовані діагностичні тести недоступні, ці рекомендації треба використовувати, щоб закликати органи охорони здоров'я фінансувати відповідні діагностичні тести для зниження смертності і захворюваності, пов'язаної із САH.

У разі САH-1, який охоплює майже 85% пацієнтів із САH, концентрація і функція C1-INH є низькими (<50% від норми) (табл. 2). При САH-2 концентрація C1-INH є нормальною або підвищеною, тоді як функція C1-INH знижена (<50% норми). Рівень С4 у пацієнтів із САH-1/2 зазвичай низький, але його чутливість і клінічна специфічність як маркера САH є обмеженими. Саме тому його визначення з метою лише діагностичного скринінгу САH-1/2 не рекомендовано.

Рівень С3-компонента комплементу при САH зазвичай нормальний, відповідно, його визначення недоцільне. Секвенування гена SERPING1 може бути доцільним при обстеженні деяких пацієнтів із САH-1/2 (у тому числі при пренатальній діагностиці), проте біохімічний аналіз на C1-INH ефективний і не такий дорогий, ніж генетичне тестування. Секвенування ДНК може пропустити мутації, які призводять до утворення прихованих ділянок сплайсингу. Проведення генетичного тестування може бути доцільним у конкретних випадках, наприклад при мозаїчних формах, для того щоб провести коректну генетичну консультацію.

### Рекомендація 1

Рекомендовано проведення аналізу крові на функцію C1-INH, рівні білка C1-INH і С4 в усіх пацієнтів із підозрою на САH-1/2

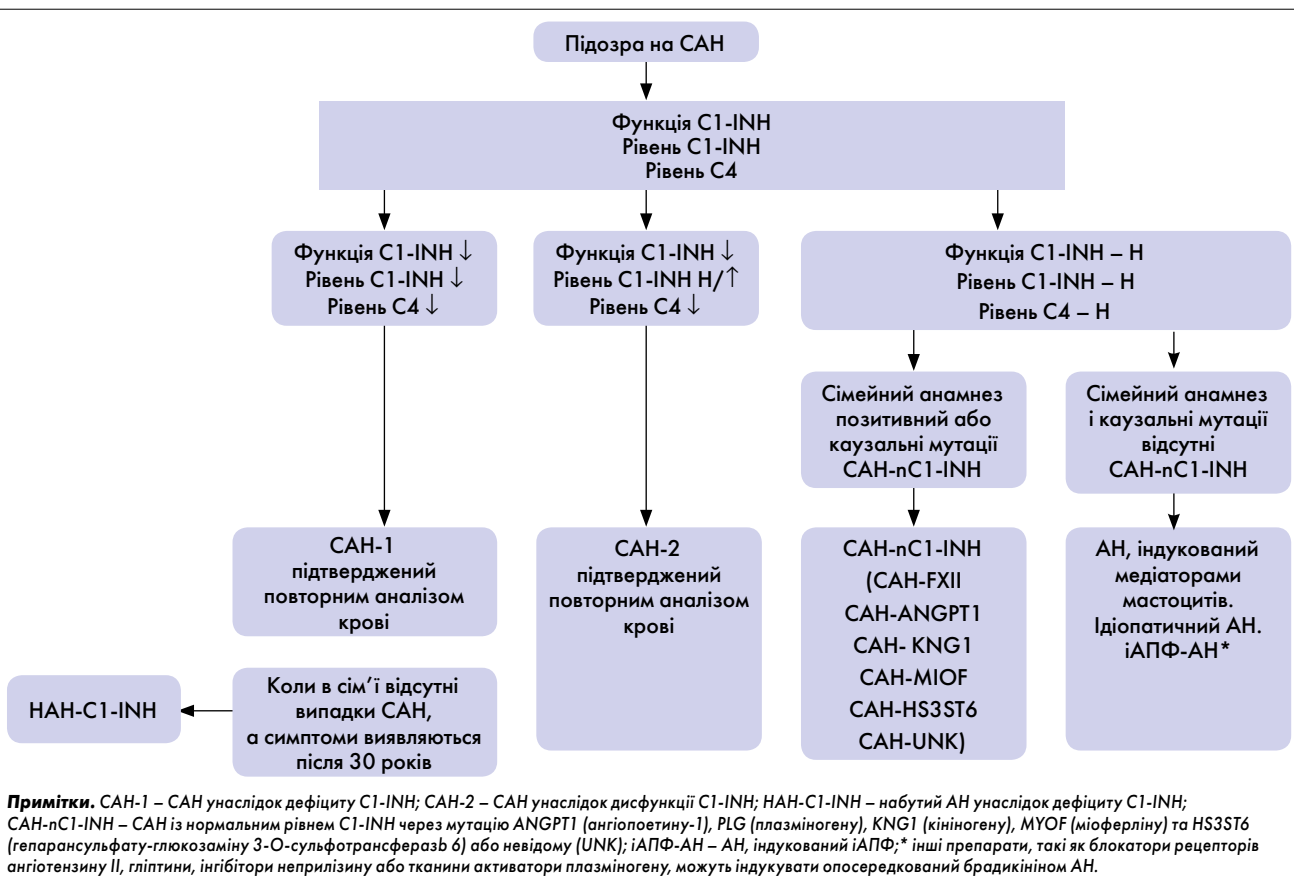
Згода 92%, рівень доказовості (РД) D

- **Коментар робочої групи:** На момент розробки цієї клінічної настанови в Україні визначення концентрації і функції інгібітора C1-INH доступне лише в комерційних лабораторіях. Але з метою підвищення точності діагностики бажаним є використання саме комплексного підходу з визначенням всіх трьох показників.

Таблиця 2. Типовий діагностичний лабораторний профіль у пацієнтів з САH-1/2

	Функція C1-INH	Рівень білка C1-INH	Рівень білка С4
САH-1	↓	↓	↓
САH-2	↓	Н/↑	↓

**Примітка.** Н – норма. Найпростішим параметром є оцінка функції C1-INH, яка є низькою в разі САH-1 і 2. Для повсякденних діагностичних цілей доступні три комерційні набори тестів. Зчитування відбувається через хромогенні субстрати або утворення комплексів C1-INH-C1s. Для видимої функції C1-INH зчитування має значення. Тільки кваліфіковані лабораторії можуть дати правильну інтерпретацію результатів. У разі САH-1 концентрація інгібіторного білка низька (<50% нормального середнього), тоді як у випадку САH-2 його концентрація нормальна або підвищена.



**Примітки.** САH-1 – САH унаслідок дефіциту C1-INH; САH-2 – САH унаслідок дисфункції C1-INH; НАH-С1-ІНН – набутий АН унаслідок дефіциту C1-INH; САH-nC1-INH – САH із нормальним рівнем C1-INH через мутацію ANGPT1 (ангіопоетину-1), PLG (плазміногену), KNG1 (кініногену), MIOF (міоферліну) та HS3ST6 (гепарансульфату-глюкозаміну 3-О-сульфотрансфераз б) або невідому (UNK); іАПФ-АН – АН, індукований іАПФ; \* інші препарати, такі як блокатори рецепторів ангіотензину II, гліцитини, інгібітори непрямого активатори плазміногену, можуть індукувати опосередкований брадикініном АН.

Рис. 1. Діагностичне обстеження пацієнтів із підозрою на САH

Результати досліджень, які вказують на САH-1/2, мають бути підтверджені повторно, в ідеалі – у сертифікованій лабораторії (Рекомендація 2). Те саме стосується і суперечливих результатів дослідження. САH призводить до численних довічних наслідків для пацієнтів і їхніх родин, саме тому діагноз має бути підтверджений (рис. 1). Тести на C1-INH у багатьох лабораторіях проводять нечасто, що створює ризик хибнопозитивних і хибнонегативних результатів, який зменшується повторним тестуванням. Надійніші тести перебувають зараз на стадії розробки. Рекомендація стосовно повторного визначення функції C1-INH, умісту білка C1-INH і С4 стосується лише початкового діагнозу САH.

❗ **Важливо зауважити, що проведення повторного тестування в пацієнтів із позитивними результатами – це не причина відкласти призначення терапії.**

### Рекомендація 2

Рекомендовано проведення повторного тестування на визначення функції C1-INH, рівнів білка C1-INH і С4 пацієнтам із попередньо позитивними результатами для підтвердження діагнозу САH-1/2.

Згода 87%, РД D

- **Коментар робочої групи:** Для верифікації діагнозу САH-1/2 варто отримати два результати, що вказують на знижену концентрацію або функцію C1-INH. Після встановлення остаточного діагнозу САH-1/2 моніторинг лабораторних показників протягом життя не показаний.

### Диференційна діагностика

Диференційна діагностика САH-1/2 охоплює інші форми САH, наприклад НАH-С1-ІНН, іАПФ-АН, АН, опосередкований медіаторами мастоцитів (у пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'янкою (ХСК) без папул, алергічний АН), а також ідіопатичний АН (табл. 2). Через те що патофізіологія і лікування різних форм САH відрізняються від САH-1/2, важливо встановити правильний діагноз. Сьогодні САH-nC1-INH можна діагностувати лише за допомогою генетичного аналізу. Так, сучасні рекомендації регламентують пацієнтам із нормальним рівнем і функцією C1-INH проводити генетичне тестування (Рекомендація 3), яке охоплює САH-FXII, САH-ANGPT1, САH-PLG, САH-KNG1, САH-MIOF та САH-HS3ST6. Додаткові мутації, імовірно, будуть виявлені в майбутньому, і їх потрібно внести до генетичної діагностики САH. Ця настанова спрямована на те, щоб рекомендовані діагностичні процедури, наприклад генетичне тестування, використовували там, де вони доступні, і щоб інші варіанти були розглянуті там, де рекомендовані процедури недоступні. Сімейний анамнез є важливим інструментом для ідентифікації пацієнтів зі САH-nC1-INH.

### Рекомендація 3

Рекомендовано пацієнтів із підозрою на САH і нормальним рівнем і функцією C1-INH досліджувати на наявність відомих мутацій, що лежать в основі САH-nC1-INH.

Згода 91%, РД D

- **Коментар робочої групи:** Генетичне тестування на наявність відомих мутацій, що лежать в основі САH-nC1-INH, в Україні доступне лише на базі комерційних лабораторій із необхідністю направлення зразків крові для дослідження за кордон.

НАH-С1-ІНН, тобто рецидивний АН унаслідок набутого дефіциту C1-INH, спостерігають рідше, ніж САH-1/2. Симптоми при НАH-С1-ІНН нагадують симптоми при САH-1/2, а базовий діагностичний лабораторний профіль (функція C1-INH, білок C1-INH, С4) не відрізняється від САH-1. Відмінності полягають у появі перших проявів у пізнішому віці, первинних захворюваннях, таких як лімфома або доброякісна моноклональна гаммапатія (MGUS), нерегулярних конституціональних симптомах (В-симптоми) і часто зниженому рівні С1q.

Визначення рівня С1q слід проводити під час обстеження пацієнтів на НАH-С1-ІНН, особливо це стосується осіб, які мають новий епізод АН після 30 років і обтяжену спадковість. При САH рівень С1q практично завжди лишається нормальним, тоді як при НАH-С1-ІНН у 75% пацієнтів він знижений. Рівень С1q при НАH-С1-ІНН може бути нормальним, зокрема в пацієнтів, які приймають анаболічні андрогени. Багато пацієнтів із НАH-С1-ІНН мають автоімунні антитіла, які дезактивують C1-INH.

Пацієнти зі встановленим іАПФ-АН мають бути обстежені на наявність САH-1/2, оскільки розвиток епізодів АН після початку лікування іАПФ може вказувати на наявність раніше безсимптомного САH.

Рецидивний АН, опосередкований мастоцитами, часто асоціюється з інтенсивним свербежем і висипаннями

в пацієнтів із ХСК. У деяких пацієнтів ХСК не розвивається, і клінічно у них наявний лише АН. Важливо також зазначити, що ХСК є поширеним явищем і може спостерігатись і в пацієнтів із САН.

Таким чином, поява уртикарій не обов'язково виключає діагноз САН, і навпаки, відсутність уртикарій не виключає АН, опосередкований мастоцитами.

Неседативні антигістамінні препарати (АГП) у стандартних / вищих за стандартні дозах, окремо або в комбінації з омалізумабом або імуномодуляторами, такими як циклоспорин, можуть запобігти розвитку АН в пацієнтів із ХСК. Оскільки АН, опосередкований опасистими клітинами, є набагато поширенішим, ніж САН-1/2, терапія за потреби АГП та, якщо необхідно, адреналіном і кортикостероїдами показана, коли діагноз ще не встановлено, а анамнез, здається, не відповідає САН.

#### Лікування епізодів САН «на вимогу»

Ураження ВДШ при САН може призвести до асфіксії. Абдомінальні напади супроводжуються інтенсивним больовим синдромом, і їх перебіг є тяжким. Периферичні набряки, наприклад ті, що зачіпають кисті чи ступні, призводять до порушення функції. Усі ці наслідки епізодів САН можна звести до мінімуму за допомогою лікування «на вимогу» (Рекомендація 4).

#### Рекомендація 4

Рекомендовано при всіх епізодах АН розглядати лікування «на вимогу»

Згода 98%, РД D

■ **Коментар робочої групи:** Під лікуванням «на вимогу» треба розуміти лікування будь-якого нападу АН, що розвивається. При ураженні або ризику ураження ВДШ лікування «на вимогу» є обов'язковим (Рекомендація 5).

#### Рекомендація 5

Рекомендовано лікувати будь-який епізод АН, який зачіпає або потенційно вражає ВДШ

Згода 100%, РД D

Рання терапія епізодів САН концентратом С1-INH, екаллантимом або ікатібантом забезпечує кращу відповідь на лікування, ніж більш пізня терапія. Відповідно, рекомендовано лікувати епізоди САН якомога раніше (Рекомендація 6).

#### Рекомендація 6

Рекомендовано епізоди САН лікувати якомога раніше

Згода 100%, РД B

■ **Коментар робочої групи:** Для самостійного введення препаратів С1-INH пацієнтам бажано пройти спеціальне навчання.

Раннє втручання асоціюється з коротшим періодом згладжування симптомів і коротшою загальною тривалістю епізодів незалежно від тяжкості епізоду. Оскільки рання терапія застосовується самостійно, усім пацієнтів із САН-1/2 потрібно проводити навчання домашньому лікуванню і самостійному застосуванню терапії. У багатьох пацієнтів значній кількості нападів передують продромальні симптоми, а в деяких осіб це може бути можливість лікування до нападу. Специфіка продромів досі невідома, і це може призвести до надмірного використання терапії «на вимогу». Усі концентрати С1-INH та ікатібант ліцензовані для самостійного використання, хоча прийняті інструкції до застосування відрізняються в різних частинах світу.

Препаратами першої лінії для лікування нападів САН-1/2 є ікатібант, екаллантим і внутрішньовенний С1-INH (Рекомендація 7). Якщо препарати першої лінії недоступні, препаратом другої лінії є об'єднана плазма, оброблена методом «розчинник-детергент» (solvent detergent-treated plasma – SDP). Якщо SDP недоступна, тоді епізоди потрібно лікувати свіжозамороженою плазмою, якщо в наявності є безпечна партія. Ми не рекомендуємо використовувати антифібринолітики (наприклад, транексамову кислоту) чи андрогени (наприклад, даназол) для лікування епізодів САН «на вимогу», оскільки ці препарати є неефективними або малоефективними.

#### Терапія «на вимогу» концентратом С1-INH

Терапія плазмовим або рекомбінантним концентратом С1-INH заміняє дефіцитний/дисфункціональний білок у пацієнтів із САН-1/2. Екзогенний концентрат С1-INH діє на ті самі мішені, що й ендегенний С1-INH. Терапія призводить до підвищення рівня С1-INH у плазмі крові і забезпечує кращу регуляцію всіх каскадних систем, що беруть участь у виробництві брадікініну під час епізодів хвороби. Одна одиниця концентрату С1-INH відповідає середній кількості С1-INH, яка міститься в 1 мл нормальної плазми. Для лікування «на вимогу» ефективним є лише внутрішньовенне введення С1-INH.

Концентрат С1-INH (pdC1-INH) отримують із плазми шляхом сепарації С1-INH із криозбідненої плазми людини методом адсорбції і преципітації, очищення, пастеризації і вірусної фільтрації. Нині є два концентрати pdC1-INH для лікування САН-1/2 «на вимогу» – Begnert (CSL Behring) і Cinryze (Takeda). Прийняті інструкції до застосування відрізняються в різних частинах світу. Середній період напіврозпаду плазми для pdC1-INH довший за 30 годин. Дані літератури підтверджують безпеку і переносимість усіх наявних pdC1-INH, тоді як дані про розвиток побічних реакцій нечисленні. Ризик алергічної реакції дуже незначний. Застосування pdC1-INH не асоціюється з передачею гепатиту В чи С, а також вірусів імунодефіциту людини.

Рекомбінантний С1-INH Ruconest (Pharming) – єдиний наявний рекомбінантний С1-INH людини (rhC1INH). Спосіб дії, ідентичний до такої pdC1-INH. RhC1INH, показаний для лікування «на вимогу» всіх типів САН у дорослих і дітей (≥2 роки). Його отримують із молока трансгенних кроликів за допомогою 3-етапної процедури очищення: катионообмінної хроматографії, аніонообмінної хроматографії та афінної хроматографії. Схоже, що диференціальне глікозилування Ruconest відносно білка людини зменшує період напіввиведення з плазми приблизно до 3 годин. Дані про безпеку контрольованих і неконтрольованих досліджень rhC1-INH підтверджують сприятливий профіль безпеки. Передача вірусів людині не спричиняє занепокоєння.

#### Терапія «на вимогу» інгібітором калікреїну екаллантимом

Інгібітор калікреїну екаллантим (Kalbitor, Takeda) ліцензований тільки в США для лікування «на вимогу» всіх типів епізодів САН-1/2 у пацієнтів віком ≥12 років. Пригнічення активності калікреїну інгібує розщеплення високомолекулярного кініногену до брадікініну, а також наступну активацію FХIIa, пригнічуючи механізм позитивного зворотного зв'язку, що призводить до додаткового вироблення калікреїну. Екаллантим – рекомбінантний білок, який складається з 60 амінокислот, виробляється шляхом експресії у дріжджах *Pichia pastoris* і має період напіввиведення з плазми 2 години. Ключовою проблемою безпеки екаллантиму є той факт, що препарат здатен спричинювати серйозні реакції гіперчутливості, у тому числі анафілаксію, яку було зафіксовано в 3-4% пацієнтів. Саме тому терапію цим препаратом рекомендовано здійснювати під суворим наглядом лікаря, з наявністю відповідних засобів для лікування анафілаксії.

#### Терапія «на вимогу» антагоністом рецептора брадікініну

Терапія «на вимогу» антагоністом рецептора брадікініну В2 ікатібантом. Брадікінін зв'язується з рецептором брадікініну В2 і стимулює його, тим самим опосередковує вазодилатацію і підвищену проникність капілярів. Ікатібант (Firazyr, Takeda), синтетичний пептид, який містить 10 амінокислот, являє собою специфічний селективний конкурентний антагоніст рецептора брадікініну В2, який запобігає зв'язуванню брадікініну з його рецептором. Ікатібант показаний для самостійного застосування при лікуванні «на вимогу» при всіх типах САН у дорослих і дітей. Період напіввиведення ікатібанту з плазми становить 1-2 години. Більшість нападів САН усувається за допомогою однієї ін'єкції препарату. Безпека і переносимість ікатібанту хороші, хоча інколи розвивається перехідна реакція в місці ін'єкції (еритема, папула, свербіж і відчуття печіння). Повідомлень про алергічні реакції не надходило.

#### Рекомендація 7

Рекомендовано лікувати епізоди САН-С1-INH екаллантимом або ікатібантом

Згода 96%, РД А

■ **Коментар робочої групи:** Станом на 01.10.2022 ЛЗ за міжнародними непатентованими назвами екаллантим та ікатібант в Україні не зареєстровані.

Клінічний перебіг епізодів САН є непрогнозованим. Наявні дані свідчать, що АН гортані може призвести до смерті пацієнта, тому при менеджменті пацієнтів цієї групи необхідно бути вкрай обережними. Сучасні рекомендації регламентують розглядати набряк гортані в разі САН як невідкладний стан. Кардинально важливим є швидке лікування САН за допомогою невідкладної медикаментозної терапії; крім того, потрібно підготуватися до невідкладних процедур, у тому числі до відновлення прохідності ВДШ, якщо розвиватиметься дихальна недостатність. У разі прогресувального набряку ВДШ рекомендовано розглядати інтубацію або хірургічне втручання ще на ранньому етапі медичної допомоги (Рекомендація 8).

#### Рекомендація 8

Рекомендовано при прогресувальному набряку ВДШ на ранньому етапі розглядати інтубацію або хірургічне втручання

Згода 100%, РД D

#### Забезпечення пацієнтів із САН лікарськими засобами «на вимогу»

САН є непередбачуваним, і будь-яка атака може супроводжуватися наступною короткою послідовністю. Рекомендовано, щоб усі пацієнти із САН мали змогу отримувати ЛЗ в кількості, достатній для лікування принаймні двох нападів (Рекомендація 9). Також важливо враховувати, що пацієнти з частими епізодами САН потребують більшої кількості ЛЗ.

#### Рекомендація 9

Рекомендовано всім пацієнтам мати ЛЗ в кількості, достатній для лікування принаймні двох нападів САН, а також завжди мати ліки при собі

Згода 100%, РД D

#### Короткострокові профілактичні заходи

Лікування пацієнтів із САН, спрямоване на мінімізацію ризику розвитку нападів, індукованих певними ситуаціями, називається короткостроковою профілактикою, яку іноді також називають ситуативною.

Відомо, що хірургічні, стоматологічні та інші втручання, пов'язані з механічним впливом на верхні відділи ШКТ і ВДШ (наприклад, ендотрахеальна інтубація, бронхоскопія чи езофагогастроуденоскопія), можуть спровокувати розвиток АН поблизу ділянки втручання. АН, пов'язаний із такими процедурами, зазвичай розвивається протягом перших 48 годин. Так, після екстракції зуба в більш ніж третині пацієнтів без проведення передпроцедурної профілактики може розвинути локальний АН, 50% набряків настають у перші 10 год, а 75% – у перші 24 години. Передпроцедурна профілактика зменшує ризик розвитку АН після згаданих вище втручань. Тому ми рекомендуємо застосування короткострокових профілактичних заходів перед будь-якими втручаннями або подіями, які асоціюються з підвищеним ризиком розвитку АН (Рекомендація 10).

#### Рекомендація 10

Рекомендовано розглянути короткострокову профілактику перед медичними, хірургічними або стоматологічними процедурами, а також іншими подіями, які можуть спричинити АН

Згода 94%, РД С

Рекомендовано використовувати pdC1-INH як препарат першої лінії для короткострокової профілактики (Рекомендація 11), хоча доказів стосовно його ефективності недостатньо. Звіти про випадки та серії свідчать про те, що АН може виникнути навіть після відносно незначних процедур, незважаючи на профілактику. Проте кілька звітів документують зниження частоти АН як у дорослих, так і в дітей у разі внутрішньовенного введення pdC1-INH з метою передпроцедурної профілактики, і відповідь, здається, залежить від дози. Тому передпроцедурна профілактика за допомогою внутрішньовенного концентрату pdC1-INH рекомендована для всіх медичних, хірургічних і стоматологічних процедур, пов'язаних із будь-яким механічним впливом на верхні відділи травного тракту. Внутрішньовенний концентрат pdC1-INH слід використовувати для передпроцедурної профілактики якомога ближче до початку процедури. Інструкції з використання препарату можуть відрізнятися в різних країнах. Більшість фахівців застосовують pdC1-INH у дозі 1000 Од або 20 Од/кг.

Деякі нещодавні дані свідчать про переваги короткострокової профілактики rhC1-INH, оскільки вона знижує частоту нападів САН після процедури порівняно з контрольними процедурами без профілактики. Це можна розглянути, якщо внутрішньовенний pdC1-INH недоступний.

#### Рекомендація 11

Рекомендовано використовувати pdC1-INH як препарат першої лінії для короткострокової профілактики

Згода 91%, РД С

Свіжозаморожена плазма може застосовуватися для короткострокової профілактики, але вона не настільки безпечна, як концентрат pdC1-INH, і є засобом другої лінії через більший ризик передачі гемоконтактних захворювань і аносенсибілізації. Атенуйовані андрогени (наприклад, даназол) в минулому рекомендувалися для передпроцедурної профілактики як альтернативний препарат концентратам pdC1-INH170, проте на сучасному етапі pdC1-INH є препаратами вибору. Часті короткі курси атенуйованих андрогенів можуть призвести до розвитку побічних ефектів, асоційованих із тривалим застосуванням. Для планової передпроцедурної профілактики андрогени застосовують протягом 5 днів до і 2-3 дні після втручання.

Продовження на стор. 6.

## Клінічна настанова, заснована на доказах «Спадковий ангіоневротичний набряк»

Продовження. Початок на стор. 3.

Раніше для передпроцедурної профілактики застосовували транексамову кислоту, але більшість експертів робочої групи її не рекомендують. Навіть за умови застосування всіх можливих передпроцедурних профілактичних заходів «проривні» напади все одно можуть наставати, тому пацієнти мають перебувати під спостереженням, а лікування «на вимогу» має бути доступним.

Можливо, у пацієнтів із повною відповіддю на ефективну довгострокову профілактику, наприклад підшкірне введення С1-INH, ланаделумабу або беротралстату, короткострокову профілактику слід проводити інакше. Наразі не можна дати жодних рекомендацій щодо цього, оскільки бракує даних. Ми заохочуємо дослідження та звіти про необхідність короткострокової профілактики в пацієнтів, які проходять довгострокову профілактику.

На додаток до медичних втручань у пацієнтів може розвинути специфічний АН, асоційований із певними життєвими ситуаціями, наприклад розвиток набряку можуть спровокувати емоційні стреси. На сьогодні відсутні контрольовані клінічні дослідження, ретроспективні огляди й опитування стосовно специфічного АН.

Як би там не було, подібний підхід до короткострокової профілактики має розглядатися в разі, коли пацієнт потрапляє в ситуації (тригери), здатні підвищити в нього ризик розвитку АН (Рекомендація 12).

### Рекомендація 12

Пропонуємо розглянути питання щодо доцільності короткострокової профілактики перед тим, як пацієнт стикнеться зі специфічними ситуаціями, що здатні спровокувати розвиток АН

Згода 90%, РД D

### Довгострокова профілактика (ЛТР)

Ключова мета довгострокової профілактики при САН полягає в досягненні повного контролю захворювання і нормалізації якості життя пацієнтів (Рекомендація 13). Наразі цього можна досягти лише за допомогою довгострокової профілактичного лікування, яке також називають довгостроковою профілактикою (long term prophylaxis – ЛТР). Вона полягає в регулярному застосуванні ЛЗ, що зменшують тягар захворювання, запобігаючи розвитку епізодів АН.

### Рекомендація 13

Рекомендовано, щоб метою лікування було досягнення повного контролю захворювання і нормалізації якості життя пацієнтів

Згода 100%, РД D

Повний контроль над хворобою для пацієнтів із САН означає відсутність нападів. За останні роки з'явилося кілька нових ЛТР-методів лікування, які значно зменшують частоту нападів, і багато пацієнтів досягають повної відповіді. Окрім досягнення повного контролю захворювання лікування ЛТР має бути спрямоване на нормалізацію життя пацієнта. Вплив САН на якість життя, пов'язану зі здоров'ям, добре задокументований, як і зменшення погіршення якості життя за допомогою сучасних варіантів лікування. Наявність сучасних профілактичних методів лікування, персоналізованого лікування захворювання та інструментів для вимірювання його результату означає, що повний контроль САН зараз є реальною можливістю для багатьох пацієнтів.

ЛТР має підбиратися індивідуально і розглядатися для всіх пацієнтів із САН-1/2 з урахуванням активності захворювання, якості життя пацієнта, доступності медичної допомоги, а також неможливості досягти адекватного контролю захворювання за належної терапії («на вимогу»). Саме тому ми рекомендуємо оцінювати пацієнтів із САН щодо ЛТР під час кожного огляду, визначити активність захворювання, навантаження, контроль, а також переваги для пацієнта (Рекомендація 14).

### Рекомендація 14

Рекомендовано всім пацієнтам під час кожного огляду проводити оцінку на предмет ЛТР з урахуванням активності захворювання, навантаження і контролю, а також побажань пацієнта

Згода 96%, РД D

Оскільки всі ці фактори можуть із часом змінюватися, усіх пацієнтів слід оцінювати на предмет ЛТР під час кожного огляду, мінімум раз на рік. Метою ЛТР є досягнення повного контролю захворювання зі спробою мінімізувати

навантаження і побічні ефекти. Успішна ЛТР потребує високої прихильності, тому потрібно брати до уваги побажання пацієнта. Це потребує відповідного та всебічного спілкування лікаря з пацієнтом і виділення для цього часу.

Пацієнтів, що отримують ЛТР, потрібно регулярно оглядати на предмет ефективності й безпеки лікування, а дозування і/або інтервал терапії має коригуватися відповідно до клінічної реакції. Набряк ВДШ та інші епізоди можуть наставати, незважаючи на проведення ЛТР. Тому в усіх пацієнтів, які отримують ЛТР, мають також бути препарати для лікування «на вимогу» (концентрат С1-INH, екалантід або ікатібант) згідно з Рекомендацією 7.

### ЛТР із застосуванням С1-INH, отриманого з плазми

Отриманий із плазми С1-INH сьогодні є препаратом першої лінії для ЛТР, рекомендований для запобігання розвитку епізодів САН (Рекомендація 15). Прийняті інструкції до застосування відрізняються в різних частинах світу. Введення доз треба здійснювати двічі на тиждень на основі періоду напіврозпаду рdC1-INH. Дозування і/або частота можуть потребувати корекції для досягнення оптимальної ефективності.

Недавні дослідження показують, що підшкірне введення рdC1-INH двічі на тиждень у дозі 60 Од на 1 кг маси тіла забезпечило дуже хороші дозозалежні профілактичні ефекти щодо виникнення нападів САН. Підшкірний шлях введення може бути зручнішим, а також підтримувати покращену рівноважну концентрацію С1-INH у плазмі крові порівняно з ЛТР із внутрішньовенним введенням С1-INH, що дає можливість краще контролювати симптоми.

### Рекомендація 15

Рекомендовано використовувати рdC1-INH як препарат першої лінії для ЛТР

Згода 87%, РД А

■ **Коментар робочої групи:** В Україні вакцинація проти гепатиту В внесена до Національного календаря щеплень. Вакцинацію проти гепатиту А пропонуємо розглядати як «рекомендовану» згідно з Національним календарем щеплень.

Загалом потрібно розглянути можливість відповідної вакцинації проти гепатиту А і В для пацієнтів, які регулярно/повторно вводять препарати, отримані з плазми крові людини, зокрема С1-INH. Було показано, що рутинна профілактика за допомогою рdC1-INH є безпечною й ефективною, вона поліпшує якість життя пацієнтів із відносно частими нападами САН порівняно з гострим лікуванням окремих нападів САН.

Тромбоемболічні явища внаслідок застосування концентрату С1-INH при САН трапляються рідко, і пацієнти, в яких виникають такі явища, часто мають основні фактори ризику тромбоемболії (наприклад, імплантовані центральні венозні катетери). Немає відомих взаємодій з іншими ЛЗ. Тахіфілаксія з'являється рідкісно: лише одне повідомлення про збільшення доз, необхідних для запобігання розвитку нападів, коли концентрат С1-INH регулярно використовується для профілактики.

### ЛТР із застосуванням ланаделумабу

Ланаделумаб – моноклональне антитіло, інгібітор тканинного калікреїну, рекомендований для підшкірних ін'єкцій. Ланаделумаб визнаний одним із кращих препаратів для ЛТР, показаний для профілактики епізодів САН через його високу ефективність (Рекомендація 16). Рекомендована доза ланаделумабу зазвичай становить по 300 мг кожні 2 тиж, однак можна розглядати і 4-тижневий інтервал у разі, коли стан пацієнта добре контролюється (наприклад, відсутні епізоди набряків).

### Рекомендація 16

Рекомендовано використовувати ланаделумаб як препарат першої лінії для ЛТР 29

Згода 89%, РД А

■ **Коментар робочої групи:** Станом на 01.10.2022 ЛЗ за міжнародною непатентованою назвою ланаделумаб в Україні не зареєстровано.

### ЛТР із застосуванням беротралстату

Беротралстат – інгібітор калікреїну, механізм дії якого полягає у зв'язуванні з калікреїном і пригніченні його протеолітичної активності. Беротралстат визнаний одним

із кращих препаратів для ЛТР, що запобігає розвитку епізодів САН, а також є пероральним препаратом (Рекомендація 17). Зазвичай беротралстат призначають у дозі 150 мг перорально під час їди, з можливим титруванням дози до 110 мг за наявності печінкової недостатності, застосування Р-глікопротеїну або інгібіторів ВСРР (білок резистентності раку молочної залози; міжлікарська взаємодія) або якщо пацієнти відчувають симптоми з боку ШКТ (наприклад, абдомінальний біль, блювання, діарея) при дозі 150 мг. Беротралстат виглядає безпечним, причому найпоширенішими побічними ефектами є шлунково-кишкові реакції, як-от біль у животі, блювання та діарея, які частіше спостерігали в пацієнтів, які отримували 150 мг проти 110 мг або плацебо. Ці реакції зазвичай виникали одразу після початку лікування беротралстатом, з часом ставали рідшими і, як правило, зникали самостійно.

### Рекомендація 17

Рекомендовано використовувати беротралстат як препарат першої лінії для ЛТР

Згода 81%, РД А

■ **Коментар робочої групи:** Станом на 01.10.2022 ЛЗ за міжнародною непатентованою назвою беротралстат в Україні не зареєстровано.

Загалом рекомендації регламентують застосування будь-якого з трьох перелічених препаратів першої лінії (рdC1-INH, ланаделумаб або беротралстат) для тривалого профілактичного лікування пацієнтів із САН-1/2. Якщо доступними є всі три препарати першої лінії, вибір має здійснюватися шляхом спільного прийняття рішення лікар–пацієнт.

Ця настанова заохочує дослідження, які порівнюють ефективність і безпеку препаратів першої лінії ЛТР та ідентифікують предиктори відповіді на лікування. Наразі недостатньо доказів, щоб рекомендувати один із цих трьох варіантів лікування як такий, що має перевагу над іншими. Якщо жоден із трьох рекомендованих препаратів першого ряду ЛТР недоступний, зусилля мають бути спрямовані на те, щоб це змінити.

Альтернативні варіанти ЛТР, за відсутності всіх трьох препаратів першого ряду ЛТР, передбачають використання внутрішньовенного рекомбінантного С1-INH не за призначенням.

Важливо, що лікування ЛТР першої лінії потрібно розпочинати відповідно до схвалення\*. Для ланаделумабу та, певною мірою, для С1-INH адаптація дози і/або інтервалу лікування після досягнення повної відповіді може зменшити навантаження на лікування. Зміни дози або інтервалів лікування мають ґрунтуватися на даних, отриманих за допомогою оцінки результатів, про які повідомляють пацієнти. Поганий контроль має спонукати до оптимізації лікування, у тому числі до розгляду питання про заміну препарату ЛТР для підвищення ефективності.

■ **Коментар робочої групи:** \*Мається на увазі схвалення терапії лікуючим лікарем спільно з пацієнтом.

### ЛТР із застосуванням андрогенів

Атенуєвані андрогени традиційно застосовують для ЛТР САН-1/2. Результати попередніх досліджень продемонстрували, що похідні андрогенів при пероральному прийомі є ефективними засобами профілактики розвитку епізодів АН. Однак до терапії із застосуванням андрогенів треба вдаватися дуже обережно, особливо з огляду на їхні несприятливі андрогенні і анаболічні ефекти, взаємодію з іншими ЛЗ і протипоказання. Побічні ефекти, асоційовані із застосуванням андрогенів, є численними і зачіпають більшість пацієнтів; іншими словами, відсутність побічних ефектів є винятком. Швидше за все, розвиток побічних ефектів є дозозалежним.

Вірилізація – найтяжче ускладнення в жінок, яке охоплює симптомокомплекс: порушення менструального циклу (аж до аменореї), знижене лібідо, гірсутизм, набір ваги, головний біль, міалгія, депресія та акне. Також андрогени можуть призвести до вірилізації жіночого плода, відповідно, їх застосування абсолютно протипоказане під час вагітності.

У дітей і підлітків терапія андрогенами може вплинути на природні процеси росту і дозрівання. До того ж андрогени мають численні протипоказання і демонструють взаємодію з багатьма іншими ЛЗ (наприклад, статинами, антидепресантами). ЛТР із застосуванням андрогенів потребує обов'язкового ретельного спостереження. На дачу до клінічних аналізів, оглядів і опитування пацієнта рекомендовано один раз на півроку проводити аналізи крові й сечі (стандартний тест-смушка для аналізу сечі) і не рідше ніж один раз на рік – УЗД печінки. З огляду на всі ризики, асоційовані із застосуванням андрогенів, вони не рекомендовані як препарати першої лінії (Рекомендація 18).

**Рекомендація 18**

Рекомендовано використовувати андрогени як препарати другої лінії для ЛТР

Згода 89%, РД А

■ **Коментар робочої групи:** Станом на 01.10.2022 ЛЗ за міжнародною непатентованою назвою даназол в Україні не зареєстровано.

Доза андрогенів, необхідна для контролю нападів САН, може коливатися від еквівалента 100 мг через день до 200 мг даназолу тричі на добу. Слід застосовувати мінімальну ефективну дозу. Дозування понад 200 мг даназолу на добу протягом тривалого періоду часу не рекомендується через побічні ефекти. Реакція на андрогени значно варіює, і доза, необхідна для ЛТР, є різною. Через це дозу потрібно коригувати відповідно до клінічної відповіді, а не рівня С4 або С1-INH. Незрозуміло, чи треба припинити ЛТР ослабленими андрогенами шляхом поступового зменшення дози з часом. Ця настанова заохочує до досліджень, які допоможуть лікарям і пацієнтам визначити, як найкраще припинити лікування андрогенами.

**ЛТР із застосуванням антифібринолітиків**

Антифібринолітики, такі як транексамова кислота, не рекомендують для ЛТР. Дані щодо їхньої ефективності практично відсутні, але в деяких пацієнтів їх застосування може бути виправданим. Передусім їх застосовують, коли препарати першої лінії недоступні, а андрогени протипоказані. Препарати добре переносяться, є безпечними, найпоширенішими побічними ефектами є розлади з боку ШКТ. Протипоказання/застереження: тромбофілія, підвищений ризик тромботворення, гострий тромбоз (наприклад, тромбоз глибоких вен або легенева емболія). Дози транексамової кислоти коливаються в межах 30-50 мг/кг, розділені на 2-3 прийоми, максимальна доза становить 6 г на добу. Дослідження для визначення оптимального дозування

і порівняння з іншими профілактичними препаратами не проводилися.

**Моніторинг ЛТР**

Пацієнти із САН мають контролювати активність захворювання, що особливо важливо для осіб, які застосовують ЛТР (Рекомендація 19). З метою контролю активності захворювання рекомендовано використовувати такі шкали: індекс активності АН (angioedema activity score – AAS), показник активності САН (hereditary angioedema activity score – САН-AS), опитувальник якості життя пацієнтів з АН (Angioedema Quality of Life Questionnaire – САН-QoL) і тест контролю АН (the angioedema control test – АЕСТ). Вони доступні багатьма мовами, і їх доцільно використовувати.

Цілі ефективного лікування САН, тобто відсутність нападів, нормалізація якості життя та повний контроль, найкраще досягаються за допомогою відповідних інструментів.

Моніторинг активності захворювання САН базується на регулярній оцінці та документуванні нападів пацієнтом. Оскільки активність САН може часто змінюватися, її найкраще вимірювати, порадивши пацієнта постійно документувати свої напади, наприклад, за допомогою ААС. ААС перекладено на більш як 80 мов для використання в більш як 50 країнах і є дійсним і надійним інструментом із високою конвергентною валідністю та валідністю у відомих групах, чудовою внутрішньою узгодженістю та високою надійністю тестування й повторного тестування. ААС та інші показники активності захворювання широко використовують у клінічних дослідженнях і рутинній клінічній практиці.

Висока активність захворювання САН часто супроводжується низькою якістю життя. Проте деякі пацієнти з низьким рівнем нападів також мають помітне погіршення якості життя, можливо, пов'язане з непередбачуваністю САН та постійним страхом перед нападами, необхідністю уникати тригерів нападів, психологічним стресом через тягар хронічних захворювань і наявність

супутніх захворювань, таких як депресія та тривога, які часто спостерігаються в пацієнтів із САН. Таким чином, пацієнтам та їхнім лікарям важливо оцінити вплив САН на якість життя, крім активності захворювання. Перевірені PROM для оцінки погіршення якості життя, спричиненого САН, охоплюють HAE-QoL і AE-QoL. Обидва використовують у клінічній практиці та випробуваннях терапії САН.

Оцінка контролю захворювання САН проводиться за допомогою АЕСТ. Чотири запитання АЕСТ стосуються частоти симптомів, погіршення якості життя, непередбачуваності епізодів та рівня контролю, досягнутого поточною терапією.

Для відповіді використовують 5-бальну шкалу Лайкерта, оцінюють від 0 до 4 балів, мінімальний і максимальний сумарний бал 0 (без контролю) і 16 (повний контроль) відповідно. Що вищий показник АЕСТ, то кращий контроль САН. АЕСТ має високі рівні внутрішньої узгодженості та надійності тесту-повторного тестування, а граничне значення 10 балів дає змогу розрізняти пацієнтів із погано контрольованим і добре контрольованим САН. АЕСТ доступний у двох версіях: одна з періодом відкликання 4 тиж, а інша з періодом відкликання 3 місяці. Обидва дають загалом подібні результати, їх легко вводити, заповнювати й оцінювати, і вони можуть допомогти прийняти рішення щодо лікування САН.

**Рекомендація 19**

Рекомендовано всім пацієнтам, які застосовують ЛТР, регулярно оцінювати активність захворювання з метою оптимізації доз і результатів лікування

Згода 98%, РД А

■ **Коментар робочої групи:** Члени робочої групи вважають за доцільне використовувати для оцінки активності захворювання опитувальник AEQoL.

**Опитувальник для оцінки якості життя пацієнтів з САН AE-QoL**

ПІП пацієнта: \_\_\_\_\_  
Дата заповнення (д м р): \_\_\_\_\_

**Інструкція щодо заповнення:** у цьому опитувальнику наведено низку запитань.

Будь ласка, уважно прочитайте кожне запитання та виберіть із 5 відповідей 1 найбільш підходящу. Просимо Вас не думати довго над кожним питанням. Постарайтеся відповісти на всі запитання, відзначаючи «плюсом» лише 1 відповідь.

Будь ласка, вкажіть, як часто протягом останніх 4 тижнів Ви мали обмеження в наведених нижче сферах повсякденного життя через появи набряків (навіть якщо за цей період набряків у Вас не було)	Не було	Рідко	Інколи	Часто	Дуже часто
	0	1 за 4 тиж	1 протягом року	2 на місяць	≥1 раз на тиждень
1. Робота	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Фізична активність	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Вільний час	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Соціальна активність	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Харчування	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
За допомогою наведених нижче запитань ми хотіли б отримати докладнішу інформацію про труднощі і проблеми, які можуть бути пов'язані з набряками, що повторюються (протягом попередніх 4 тижнів)					
6. Ви тяжко засинаєте?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Ви прокидаєтесь вночі?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Чи відчуваєте себе втомленим протягом дня через те, що погано спали вночі?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Чи тяжко Вам зосередитись?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Чи відчуваєте себе пригніченим?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Чи змушені Ви обмежувати себе у виборі напоїв та їжі?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Пригнічують чи заважають Вам епізоди набряків?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Чи відчуваєте Ви страх очікування раптової появи набряку?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Чи боїтеся Ви, що набряки можуть з'являтися частіше?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Чи соромитесь Ви відвідувати громадські місця через набряки, що періодично з'являються?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Чи відчуваєте Ви збентеження або боязкість через набряки, що періодично виникають?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Чи побоюєтесь Ви, що лікування набряків, які повторюються, може в довгостроковій перспективі мати для Вас негативні наслідки?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Критерії оцінювання якості життя пацієнта**

0 балів – хороша якість життя;  
1-17 балів – легке порушення якості життя;  
18-34 бали – середнє порушення якості життя;  
35-51 бал – виражене порушення якості життя;  
52-68 балів – дуже значне порушення якості життя

**AE-QoL – інструкція для інтерпретації результатів**

Функціонування – 0-16 балів	1. Порушення професійної діяльності – 0-4 бали 2. Порушення фізичної активності – 0-4 бали 3. Порушення дозвільної активності – 0-4 бали 4. Порушення соціальних зв'язків – 0-4 бали
Втоми/настрій – 0-20 балів	5. Проблеми при засинанні – 0-4 бали 6. Нічні пробудження – 0-4 бали 7. Відчуття втоми протягом дня – 0-4 бали 8. Проблеми з концентрацією – 0-4 бали 9. Відчуття зневіри – 0-4 бали
Страхи/сором – 0-24 бали	10. Відчуття пригніченості через напади набряків – 0-4 бали 11. Страх перед раптовим розвитком набряку – 0-4 бали 12. Страх перед збільшенням частоти набряків – 0-4 бали 13. Відчуття сорому в разі відвідування громадських місць – 0-4 бали 14. Відчуття сорому через зовнішні прояви набряку – 0-4 бали 15. Страх несприятливих віддалених наслідків прийому ліків – 0-4 бали
Харчування – 0-8 балів	16. Загальні обмеження в їжі та вживанні їжі – 0-4 бали 17. Обмеження у виборі харчових продуктів та напоїв – 0-4 бали
Загально: 68 балів – 100%	

**Як оцінювати AE-QoL за окремими розділами та загальний результат**

Опитувальник оцінює період 4 тиж і містить 17 запитань, на кожне з яких пропонується 5 варіантів відповідей (вони оцінюються від 0 до 4 балів). У результаті пацієнт набирає загальну суму балів, яку переводять у 100-бальну шкалу, що оцінюється лікарем: що вищий відсоток, то сильніше виражене порушення якості життя. Крім загального показника якості життя за допомогою опитувальника AE-QoL можна розрахувати показники якості життя за 4 окремими розділами: «Функціонування», «Почуття втоми/настрій», «Почуття страху/сорому» і «Харчування», щоб виявити, на яку зі сфер життя захворювання впливає найбільше. Бали за окремими групами порушень AE-QoL, а також загальний бал AE-QoL розраховують за такою формулою:

$$\frac{\sum \text{балів пацієнта}}{\text{макс } \sum \text{балів}} \times 100$$

Опитувальник підтвердив свою чутливість у валідаційному дослідженні, результати якого опубліковано у 2012 році. Це дослідження проведено на базі двох центрів Німеччини: «Шаріте» Берлінського університету й відділення дерматології Університетського медичного центру в Майнці.

- Weller K., Groffik A., Magerl M. et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. Allergy. 2012;67(10):1289-98. DOI:10.1111/all.12007
- Weller K., Magerl M., Peveling-Oberhag A. et al. (2016). The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) – assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. Allergy 71:1203-1209. <https://doi.org/10.1111/all.12900>

Продовження, а саме про лікування САН у дітей, у вагітних і пацієнок, які годують груддю, а також питання щодо підтримки пацієнтів, домашнього і самостійного лікування тощо – у наступному номері.

Текст адаптовано і уніфіковано до стандартів тематичного випуску медичної газети «Здоров'я України».

Повний текст клінічної настанови: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/2022\\_12\\_22\\_kn-san.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/2022_12_22_kn-san.pdf)

## З М І С Т

### ПАМ'ЯТЬ

#### Світлій пам'яті Ігоря Іванченка

18 січня 2023 року пішов у Вічність засновник і очільник Видавничого дому «Здоров'я України» Ігор Дмитрович Іванченко. .... 9

### АЛЕРГОЛОГІЯ

#### Клінічна настанова, заснована на доказах «Спадковий ангіоневротичний набряк»

##### Частина 1: Визначення, класифікація, діагностика, лікування, профілактика

Клінічна настанова розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України. Це рекомендаційний документ із найкращої медичної практики ..... 3-7

### ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

#### Аускультация легень: класифікація дихальних шумів

Протягом майже 200 років метод аускультатії посідає основне місце у клінічній діагностиці захворювань органів дихання та серцево-судинної системи і до сьогодні з високою точністю дає змогу проводити діагностику та диференційну діагностику багатьох захворювань. Розроблений та описаний у 1819 р. Рене Лаеннеком метод аускультатії став у свій час інноваційним проривом у клінічному обстеженні пацієнта і розділив всю історію медицини на два етапи.

О.В. Катілов, С.В. Зайков ..... 10-13

#### Керівництво Глобальної стратегії

##### діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ

##### Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD, перегляд 2023 року

Метою Глобальної стратегії діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ (редакція 2023 року) є надання неупередженого огляду поточних доказових даних щодо оцінки, діагностики та лікування пацієнтів із ХОЗЛ. .... 18-21

### ОТОЛАРИНГОЛОГІЯ

#### Лікування хронічного риносинуситу з назальними поліпами

##### Рекомендації об'єднаної робочої групи згідно з практичними параметрами GRADE

Хронічний риносинусит із назальними поліпами – це запальне захворювання слизової оболонки носа та пазух, що вражає приблизно 2-4% людей і супроводжується такими симптомами, як втрата нюху, закладеність носа, густі виділення з носової порожнини і відчуття тиснення в ділянці обличчя. Деякі пацієнти також мають в анамнезі супутню астму та розвиток гострих респіраторних реакцій на тлі прийому нестероїдних протизапальних препаратів.

A. Matthew, Rank, K. Chu Derek та ін. .... 16-17

### МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

#### Місце комплексних біорегуляційних препаратів у лікуванні респіраторних інфекцій і їх ускладнень

В Україні щороку на гострі респіраторні інфекції хворіють 10-14 млн осіб, що становить 25-30% усієї та приблизно 75-90% інфекційної захворюваності в Україні. Значна поширеність і захворюваність на ГРІ виносить цю проблему в число найактуальніших. .... 14

### ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

#### Новини МОЗ: фокус на антибіотикотерапію

Про Стандарт медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів із лікувальною та профілактичною метою», вибір антибіотиків, контроль їхньої ефективності, тактику лікаря щодо призначення та шляхи введення.

І. Гаврилов ..... 15

#### Новини МОЗ

##### Пріоритети в розвитку Програми замісної підтримувальної терапії на 2024-2026 роки. Новітній препарат для лікування ЗПТ вже в Україні ..... 22

## Медична газета «Здоров'я України».

### Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»

#### Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України  
**О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет  
**О.М. Біловол**, академік НАМН України, д. мед. н., професор кафедри внутрішньої медицини № 1 і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету  
**Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»  
**Б.М. Венцівський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України  
**Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика  
**С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»  
**І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології  
**Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»  
**Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика  
**В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»  
**В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»  
**Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика  
**Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України  
**В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України  
**О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»  
**Н.В. Пасєчнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»  
**С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»  
**І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»  
**М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»  
**Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»  
**Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика  
**В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України  
**В.П. Черних**, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України  
**Л.О. Яшина**, д. мед. н., професор, завідувач відділення діагностики, клінічної фармакології і терапії захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіотрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Видавець ТОВ «Медичний журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Сергій Черкасов**  
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Анна Артюх**

Свідоцтво КВ №14875-3846Р від 15.01.2009 р.  
Передплатний індекс 37631

**Адреса для листів:**  
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.  
E-mail: zu@health-ua.com; [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)  
Контакти:  
Редакція ..... [artyukh.kiai@gmail.com](mailto:artyukh.kiai@gmail.com)  
Відділ маркетингу ..... [v.koroleva@health-ua.com](mailto:v.koroleva@health-ua.com)  
Відділ передплати та розповсюдження ..... [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)  
Підписано до друку: березень 2023.  
Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ-ІНК»  
Офіс 1, вул. Зодчих, 50-а, м. Київ, 03162  
Замовлення № 0156  
Загальний наклад **12 750** прим.

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.  
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.  
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.  
Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.  
Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.



# Світлій пам'яті Ігоря Іванченка

*Віддай людині крихітку себе,  
За це душа поповнюється світлом.*

*Ліна Костенко*

18 січня 2023 року пішов у Вічність засновник і очільник Видавничого дому «Здоров'я України» Ігор Дмитрович Іванченко. Ми, всі, хто працював, вчився, проживав життя поруч з Ігорем Дмитровичем, втратили не просто керівника, колегу, втратили дуже важливу і близьку людину. Мабуть, у професійному медичному колі немає фахівців, які б не чули про Видавничий дім «Здоров'я України», не співпрацювали з ним чи не користувалися його контентом, але, мабуть, мало хто знає, що такий якісний професійний медичний інформаційний продукт створив... військовий офіцер. Він поєднував у собі талант, харизму, креативність, надзвичайну комунікабельність і пристрасть до своєї справи.

Ігор Дмитрович не просто керував Видавничим домом, він завжди особисто спілкувався з провідними фахівцями в галузі медицини, директорами профільних інститутів, керівниками і ключовими особами у сфері фармацевтичного бізнесу, вирішував найскладніші питання, налагоджував безліч контактів – його абсолютна впевненість і віра в «Здоров'я України», його любов до того, що він створив і розвивав усі ці роки, не могли залишити байдужим нікого.

Так, саме небадужий Ігор Дмитрович був рушійною силою всіх нових проєктів, він підтримував, надихав, створював проєкти сам, брав безпосередню участь в їх реалізації, «хворів ними» – і не лише як керівник, а і як людина, яка працює над проєктом. Він був нашим Плечем!

Ігор Дмитрович мав надзвичайну здатність відчувати людей. За 25 років існування Видавничого дому «Здоров'я України» він створив не просто колектив – це була друга родина для всіх нас і для нього в тому числі. За цей час Видавничий дім пережив багато складних подій і потрясінь, що відбувались у нашій країні, але навіть у найважчі часи ніхто не йшов саме через неймовірний колектив, який він любив і жив ним, бо сам був душею «Здоров'я України».

Кожному з нас він дав голос, і кожному з нас він дав зрозуміти, що наші голоси важливі. Професійне спілкування і дискусії з ним завжди були сповнені емоцією, часто – гумором, а головне – сенсом і життям. Із найскладнішою робочою проблемою будь-хто міг прийти безпосередньо до нього, і вона вирішувалась максимально ефективно, коректно і швидко. Таку підтримку важко переоцінити, вона надихала.

Після того як Ігор Дмитрович пішов від нас, колеги, які працювали певний проміжок часу у Видавничому домі «Здоров'я України», написали дуже багато теплих і щирих слів. Майже в усіх дописах можна було прочитати – «мій найкращий шеф»... Так і було, він знав усіх своїх співробітників, завжди поводив себе з ними як рівний із рівними і знаходив слова для кожного – це неймовірна і дуже рідкісна риса для керівника. Для нього не було ані чужої радості, ані чужого горя.

Ігор Дмитрович був не лише успішним, талановитим і креативним бізнесменом, від був надзвичайною Людиною, турботливим батьком, чуйним і люблячим дідусем, надійним другом. Він обожнював свій Дім, свою Родину, свій Ірпін'я, який під обстрілами вимушений був покинути, свою Україну, за яку вболівав і як українець, і як військова людина.

Він відчайдушно боровся з підступною хворобою, і ми всі вірили і були впевнені, що переможемо і цього ворога. Жодного дня Ігор Дмитрович не переривав свою діяльність, майже не пропускав щотижневих нарад, на кожній знаходив для нас слова підтримки і бажав: «Мирного неба вам сьогодні». Востаннє це було за кілька днів до того, як...

Таких людей тяжко втрачати, він був Сонцем, яке зігрівало, тому згадувати його ми будемо завжди світло і тепло, бо в наших серцях і пам'яті безліч історій з Ігорем Дмитровичем – корисних і професійних, смішних і добрих, зворушливих і щирих.

*Дякуємо Вам, Шефе!  
Назавжди в наших серцях!  
Світла пам'ять!*

**Редакція видань «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»,  
«Пульмонологія. Алергологія. Риноларингологія»,  
«Діабетологія. Тиреїдологія. Метаболічні розлади»**



О.В. Катілов, к. мед. н., доцент, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,  
С.В. Зайков, д. мед. н., професор, Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

# Аускультация легень: класифікація дихальних шумів

Протягом майже 200 років метод аускультатії посідає основне місце в клінічній діагностиці захворювань органів дихання та серцево-судинної системи і дотепер із високою точністю дає можливість проводити діагностику та диференційну діагностику багатьох захворювань. Розроблений та описаний у 1819 р. Рене Лаеннеком метод аускультатії став свого часу інноваційним проривом у клінічному обстеженні пацієнта і розділив всю історію медицини на два етапи [2, 9]. Достовірно відомо, що відкриття аускультатії, як і багато інших відкриттів у медицині, не було сприйняте й оцінене належним чином, і великий учений та лікар помер у злиднях і забутті. Знадобилося майже 30 років, щоб аускультатія посіла належне місце у клінічній практиці в Європі. Ще повільнішими темпами відбувався прогрес у російськомовній медичній літературі. Хоча перше друковане повідомлення про метод аускультатії було зроблене професором Санкт-Петербурзької медико-хірургічної академії П.А. Чаруковським (1790-1842) у 1828 р., у багатьох російськомовних підручниках кінця XIX ст. навіть не згадувалося про аускультатію. Впровадження цього методу в широку клінічну практику сповільнювалося колосальним супротивом тогочасного медичного співтовариства, а методи перкусії й аускультатії вважали шарлатанськими [2, 23, 24]. Такий супротив важко пояснити, адже вища освіта того часу, тим паче медична, передбачала вільне володіння декількома іноземними мовами. І проблем з ознайомленням зі світовою літературою в оригіналі тоді не було.

До середини минулого століття термінологія дихальних шумів, запропонована Лаеннеком, практично не зазнала змін, що в принципі було неможливо до розробки методів аналогової електроніки. У 1960-х роках Р. Fогgsсs використовував мікрофони, підсилювачі, осцилографи, магнітофони і провів один із перших вимірів звуків, що виникають під час дихання. Його монографія Lung Sounds, як і раніше, є базою для розуміння номенклатури дихальних шумів [8].

Надалі за допомогою сучасних методів цифрової обробки сигналів усі звуки, що виникають під час дихання, були проаналізовані за частотою, амплітудою та тривалістю. Провідне значення було відведено тривалості шуму. Після впровадження нової класифікації додаткові шуми розділили на короткі (тривалість менше 250 мсек) і тривалі (довше 250 мсек). Наприклад, термін crackles («потріскування», або «вологі хрипи») став універсальним для позначення коротких додаткових шумів, замінивши синоніми, які раніше існували у французькій та англійській мовах (rales, crepitations). Своєю чергою, вологі хрипи розділили на більш високочастотні звуки – fine crackles (дрібнопухирчасті вологі хрипи) і менш високочастотні – coarse crackles (крупнопухирчасті вологі хрипи). Термін crackles у сучасному розумінні вперше застосували Robertson і Coore ще у 1957 р. [1, 2, 8].

Метою нашої публікації є ознайомлення широкого кола лікарів зі світовою номенклатурою дихальних шумів та уніфікація аналізу аускультатії легень. Ця номенклатура дихальних шумів була прийнята в 1987 р. на Міжнародному симпозиумі International Symposium on Lung Sounds, та з того часу минуло вже понад 30 років [4, 10, 15, 16, 18, 19]. Останній аналіз номенклатури дихальних шумів обговорювали на Конгресі Європейського респіраторного суспільства в 2015 р. в Амстердамі та опублікували Hans Pasterkamp та співавт. в European Respiratory Journal у 2016 р. [12]. У провідних підручниках із клінічного обстеження пацієнта в усьому світі (у нашій інтерпретації – пропедевтиці) – Guide to Physical Examination and History Taking, Macleod's Clinical Examination та ін. – описується та сама система аускультатії [6, 7, 13, 14]. Вітчизняна система оцінки аускультатії легень значно відрізняється

як за номенклатурою, так і за розумінням механізмів виникнення звуків.

Згідно із сучасними уявленнями, у нормі звукові феномени здебільшого виникають у гортані та трахеї через турбулентний рух повітря і залежно від стану легеневої тканини та кістково-м'язового каркасу грудної клітки по-різному передаються на грудну клітку в місці розташування стетоскопа [16, 19, 20]. Ці звуки формують основні дихальні шуми, або, як їх ще називають, типи дихання.

**Основні дихальні шуми є завжди, за різної патології респіраторної системи або органів грудної клітки їхні характеристики можуть змінюватися. Крім того, за наявності патології звуки можуть утворюватися і в інших ділянках респіраторного тракту, а також унаслідок турбулентного руху повітря. Ці звуки вислуховуються на тлі основних дихальних шумів і називаються додатковими. У нормі та в разі патології мають місце різні типи дихання (табл. 1). Головним критерієм відмінності різних типів дихання є різниця тривалості вдиху й видиху (рис. 1).**

Аналіз аускультатії легень полягає в послідовному визначенні (послідовність аналізу дихальних шумів)

- 1) типу дихання (зіставлення тривалості фаз вдиху та видиху);
- 2) наявності чи відсутності додаткових дихальних шумів;
- 3) фази дихального циклу (вдих, видих), під час якої вислуховуються додаткові шуми.

Групи дихальних (респіраторних) шумів:

- 1) основні (типи дихання);
- 2) додаткові.

Везикулярне дихання вислуховується над певними ділянками здорових легень (у деяких країнах його називають нормальним; рис. 1, 5). У вітчизняній літературі везикулярне дихання пояснюють «коливанням стінок альвеол під час дихання і наявності в них повітря». Таке пояснення суперечить механізмам виникнення звуку. Як було вказано вище, у нормі звук формується в результаті турбулентного руху повітря переважно в гортані і трахеї і далі через нормальної прохідності дихальні шляхи передається до кінцевого відділу респіраторної системи, а саме альвеол. Інтенсивність звуку поступово зменшується від місця його виникнення до кінцевих відділів респіраторного тракту, тобто від гортані до альвеол. Тобто в нормі звук в альвеолах

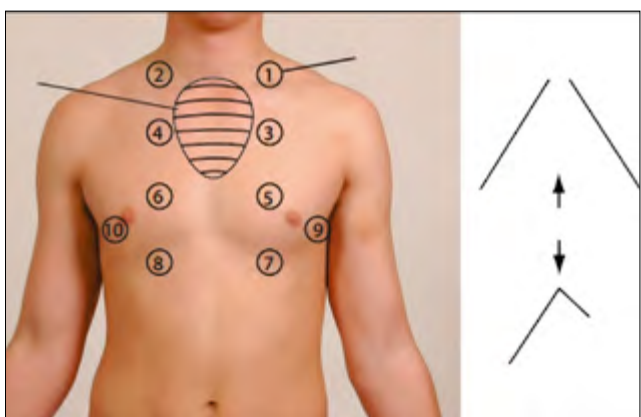


Рис. 1. Локалізація везикулярного (нормального) дихання та фізіологічного бронхіального дихання на передній частині грудної клітки здорового пацієнта (Gleadle J.) [6]

Типи дихання в нормі	Типи дихання в разі патології
везикулярне (нормальне)	ослаблене везикулярне (нормальне)
трахеальне (фізіологічне бронхіальне)	бронхіальне бронховезикулярне з подовженим видихом
бронховезикулярне	відсутність дихання

Для визначення типу дихання при аускультатії необхідно порівняти співвідношення фаз вдиху і видиху.



О.В. Катілов



С.В. Зайков

не виникає, а просто проводиться з гортані до альвеол. У разі перекриття просвіту одного з відділів дихальної трубки (формування замкнутого або кінцевого простору) зникає будь-який рух повітря і звук над цією ділянкою респіраторного тракту не вислуховуватиметься. Через те що альвеоли формують кінцевий дихальний простір, де рух повітря має бути настільки мінімальним, щоб забезпечити можливість газообміну між повітрям і кров'ю, логічно, що в місці, де рух повітря практично відсутній, звук формуватися не може. Тобто сам термін «везикулярне дихання» не є коректним. Ураховуючи сучасні наукові дослідження, слід визнати, що формування везикулярного дихання в альвеолах було помилковим припущенням Лаеннека. У зарубіжній літературі ведеться дискусія щодо заміни терміну «везикулярне дихання» на «нормальне дихання» (normal breathing).

У разі везикулярного дихання зазвичай видих становить 1/3 від вдиху або не вислуховується, що залежить від глибини дихання і більшою мірою – від стану структур грудної клітки. Фаза видиху може не вислуховуватися в дітей старшого віку, дорослих і за хорошого розвитку м'язового каркасу грудної клітки. У того самого пацієнта везикулярне дихання в нормі може дещо посилюватися під час фізичного навантаження, а в дітей раннього віку – під час плачу. Фізіологічне ослаблення везикулярного дихання спостерігається під час сну.

Діагностичні ознаки везикулярного дихання (рис. 2):

- 1) має співвідношення тривалості вдиху і видиху 3:1 або 3:0;
- 2) між вдихом і видихом немає паузи;
- 3) вислуховується симетрично над обома половинами грудної клітки;
- 4) вислуховується над здоровою легеневою тканиною.

Бронхіальний тип дихання поділяють на фізіологічне (трахеальне) і патологічне. Бронхіальне дихання утворюється під час проходження повітря через глотку, голосову щілину і надгортанний простір. Трахеальне дихання (попередній термін «фізіологічне бронхіальне») вислуховується у нормі у здорових людей над гортанню, рукояткою груднини і ззаду паравертебрально до рівня 3-4 грудних хребців (рис. 1, 3А, 5). Акустичні характеристики трахеального (фізіологічного бронхіального) і патологічного бронхіального дихання практично однакові, за винятком тривалості фази видиху, яка дещо довша в разі трахеального дихання порівняно з бронхіальним.

Термін «бронхіальне дихання» у клінічній практиці потрібно асоціювати лише з патологією та поступово вивести з використання термін «фізіологічне бронхіальне дихання» (табл. 1).

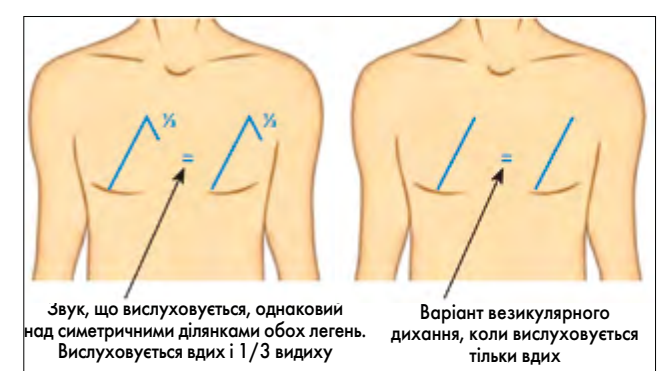
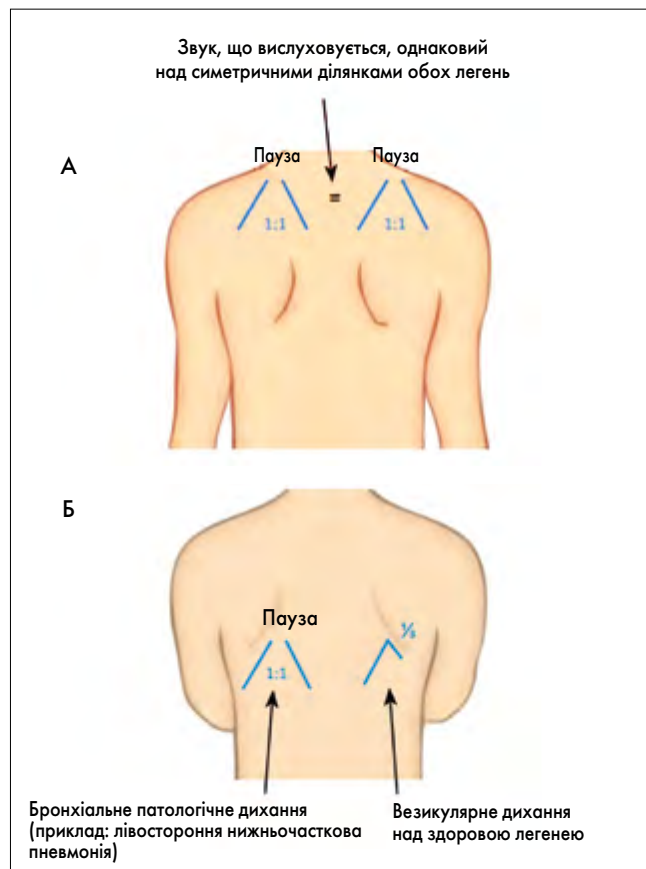
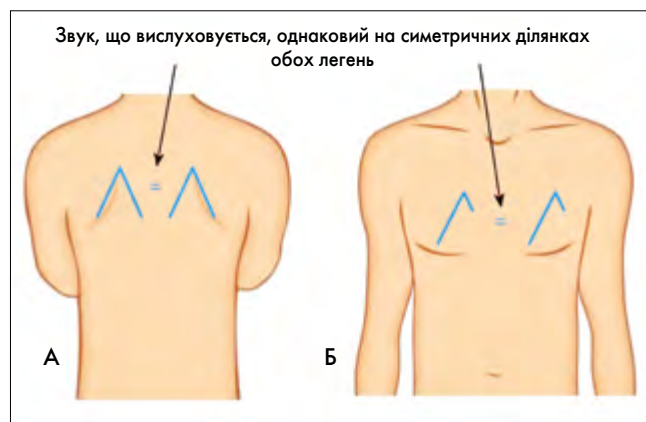


Рис. 2. Схематичне зображення везикулярного дихання [22]



**Рис. 3. Схематичне зображення бронхіального дихання**

А – бронхіальне фізіологічне дихання (трахеальне);  
Б – патологічне бронхіальне дихання. Між фазами вдиху і видиху завжди вислуховується пауза.



**Рис. 4. Порівняльна картина бронховезикулярного (А) (вихідний повністю або становить 1/2 вдиху) та везикулярного (Б) дихання (вихідний становить 1/3 від вдиху) [22]**

#### Діагностичні ознаки бронхіального дихання:

- співвідношення тривалості вдиху та видиху 1:1;
- між фазами вдиху й видиху обов'язково є паузи;
- у нормі вислуховується тільки у певних місцях (над рукояткою груднини і ззаду паравертебрально до рівня 3-4-го грудних хребців).

**Бронхіальне дихання** є патологічним, якщо воно вислуховується над будь-якою ділянкою грудної клітки, крім встановлених нормою. Тому те, що вислуховують під час аускультатії над гортанню, називають трахеальним диханням, а те, що над легеньми, – бронхіальним.

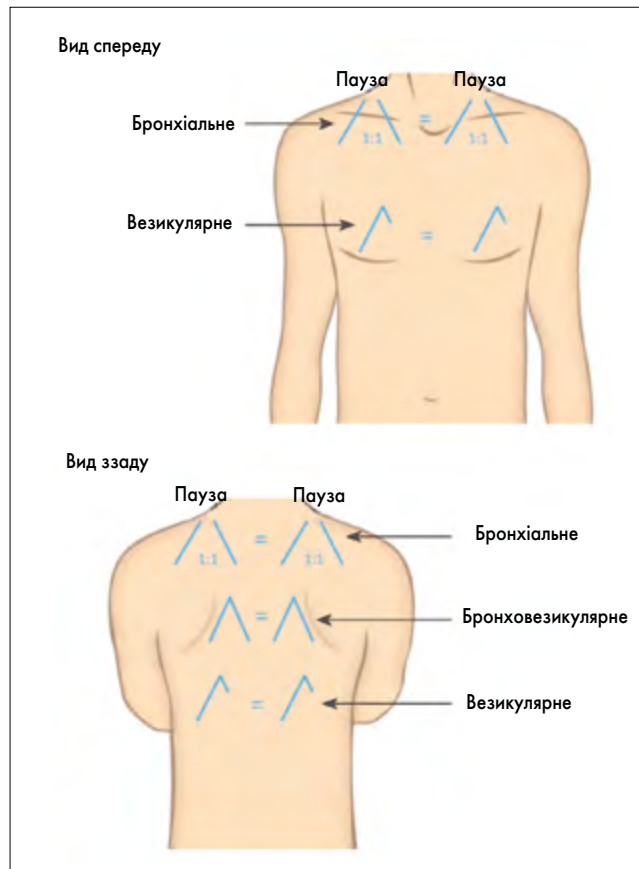
**Термін «бронхіальне дихання» у клінічній практиці слід асоціювати лише з патологією та поступово вивести з використання термін «фізіологічне бронхіальне дихання» (табл. 1). Патологічне бронхіальне дихання спостерігають у разі часткової (або, як мінімум, полісегментарної) пневмонії і рідше – масивного фіброзу легені.**

Для формування бронхіального дихання необхідно, щоб звук, який формується в гортані, проходив через головний бронх і безпосередньо передавався на велику ділянку щільної тканини (ділянку консолідації) легені. У зарубіжній літературі для усунення термінологічної плутанини фізіологічне бронхіальне дихання називають трахеальним, а «бронхіальне» дихання розцінюють як патологічне [22].

#### Умови, необхідні для формування патологічного бронхіального дихання:

- прохідний великий бронх;
- наявність великої площі ущільнення легеневої тканини.

Наприклад, за наявності чужорідного тіла в головному бронху і ателектазу навіть усієї легені (теж велика площа ураження) бронхіальне дихання буде відсутнє,



**Рис. 5. Класична аускультативна картина типів дихання в нормі на грудній клітці [22]**

оскільки порушений один із механізмів формування бронхіального дихання (тобто відсутність консолідації).

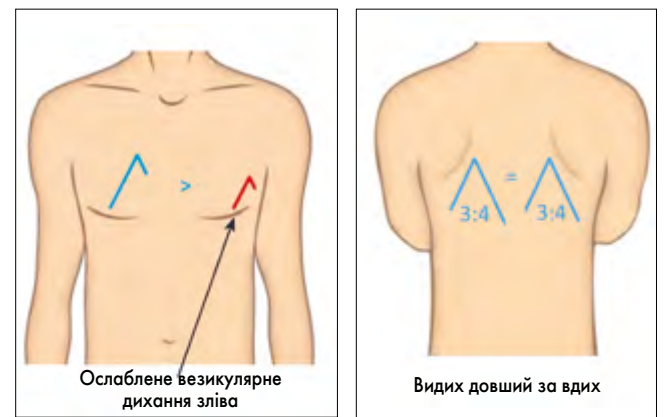
**Бронховезикулярне дихання** – це проміжний дихальний шум, що має властивості як везикулярного, так і бронхіального дихання. Як і бронхіальне дихання, має довгу експіраторну фазу (співвідношення вдиху і видиху становить 1:1), а подібно до везикулярного, між вдихом і видихом немає паузи. Цей тип дихання тихіший і більш низькочастотний, ніж бронхіальний, але голосніший, ніж везикулярний (рис. 3, Б). У підлітків і дорослих цей тип дихання вислуховують у міжлопатковій ділянці, у зв'язку з близькою локалізацією трахеї і великих бронхів по відношенню до задньої поверхні грудної клітки і слабким розвитком м'язової тканини в цій ділянці (рис. 4).

Механізм формування бронховезикулярного дихання такий: як і в разі будь-якого типу дихання, шум, що виник над гортанню і трахеєю, дихальними шляхами і далі через тонкий шар альвеолярного повітря проводиться на грудну клітку. Але ступінь фільтрації частоти звуку менший, ніж у разі везикулярного дихання, зникає пауза між фазами дихання, проте тривалість чутності видиху практично не змінюється. Таким чином, якщо розглядати дихальні шляхи «згори вниз», то основний дихальний шум, сформований над гортанню (трахеальне дихання), проходячи нижче дихальними шляхами, слабшає і втрачає аускультативну паузу між фазами вдиху й видиху, без зміни тривалості видиху (бронховезикулярне дихання). Надалі у разі зміни звуку за принципом «згори вниз» у нормі від трахеального до везикулярного (нормального) дихання змінюється й аускультативна тривалість фази видиху (рис. 5). Часто цей тип дихання вислуховується в міжлопатковій ділянці, а також в астеніків та дітей. Тобто в разі тонкої грудної клітки звук більшою мірою проводиться до стетоскопа у фазу видиху. Бронховезикулярне дихання – це один із варіантів основних дихальних шумів у нормі, тобто це не патологічний тип дихання.

#### Характеристики бронховезикулярного дихання:

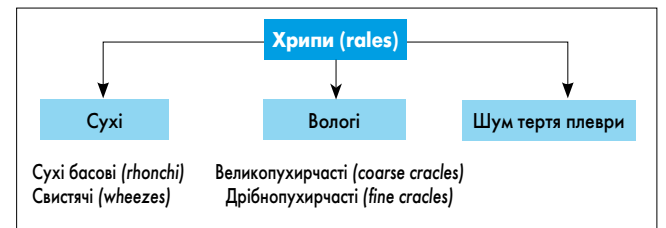
- співвідношення тривалості вдиху і видиху 1:1;
- між вдихом і видихом немає паузи;
- зазвичай вислуховується у міжлопатковій ділянці.

За наявності патології везикулярне дихання змінюється в бік посилення чи ослаблення. Більше діагностичне значення має ослаблення везикулярного дихання. Ослаблене везикулярне дихання вказує на недостатнє надходження повітря в ділянку легень, над якою проводиться аускультатія (рис. 5). Посилене везикулярне дихання клінічного значення практично не має, оскільки, наприклад, якщо з одного боку ми вислуховуємо посилене везикулярне дихання, то логічно, що з іншого боку воно буде ослаблене. З клінічної точки зору, для лікаря цінніше виявити зону



**Рис. 6. Схематичне зображення ослабленого везикулярного дихання. Має ті ж самі характеристики, що й везикулярне, але значно менш інтенсивне [22]**

**Рис. 7. Схематичне зображення бронховезикулярного дихання з подовженим видихом (приклад – бронхіальна астма) [22]**



**Рис. 8. Класифікація хрипів**

ослаблення везикулярного дихання (рис. 6). Відсутність диханняв дітей спостерігається досить рідко. Воно може бути на боці ураження при масивному екссудативному плевриті (гемотораксі), ателектазі легені, травми грудної клітки.

#### Патогенетичні механізми ослаблення везикулярного дихання:

- місцева гіповентиляція через наявність рідини або повітря в плевральній порожнині, пневмосклероз, обструкція бронхів (пневмонія, екссудативний плеврит, бронхіальна астма, пухлини);
- загальна гіповентиляція (емфізема легень);
- недостатність дихальних рухів (міозит, міжреберна невралгія, сухий плеврит).

Бронховезикулярне дихання з подовженим видихом виникає за наявності перешкоди на рівні дрібних бронхів і бронхіол і спостерігається в разі бронхіальної астми, бронхіоліту або обструктивного бронхіту в дітей раннього віку (рис. 7). Дискусійним залишається питання про амфоричний тип дихання, яке може теоретично спостерігатися на тлі формування величезної порожнини (наприклад, каверни), що сполучається з великим бронхом, але в клінічній практиці практично не спостерігається. Такі типи дихання, як жорстке та пуерильне, відсутні. Тип дихання, який у вітчизняній медицині називають жорстким, збігається за своїми характеристиками з бронховезикулярним, яке не є патологічним і має зовсім інші механізми виникнення.

**Додаткові дихальні шуми** виникають на тлі основних дихальних шумів, фізіологічних чи патологічних, які практично завжди вказують на наявність патологічного процесу в респіраторній системі. Додаткові шуми, що виникають у разі патології респіраторної системи, поділяють на хрипи, шум тертя плеври, стридор. Сучасна класифікація хрипів за рекомендаціями наведена на **рисунок 8**.

#### Основні механізми утворення додаткових дихальних шумів:

- розрив плівок або бульбашок рідини, які утворюються при проходженні повітря через тонкий шар секрету, що вкриває великі і середні дихальні шляхи (механізм утворення великопухирчастих хрипів, які зазвичай спостерігаються при гострому і хронічному бронхіті);
- швидке вирівнювання тиску всередині дрібних повітряних шляхів при русі повітря через стискання бронхіол унаслідок накопичення в інтерстиціальній тканині або альвеолах екссудату, плазми або склерозування інтерстицію (механізм формування вологих дрібнопухирчастих хрипів, що виникають при пневмонії, набряку легень, фіброзуючому альвеоліті тощо);

Продовження на стор. 12.

## Аускультация легень: класифікація дихальних шумів

Продовження. Початок на стор. 10.

- формування нових звуків за типом свисту та вібрація стінок дрібних повітряних шляхів при проходженні повітря через звужений просвіт бронхів через бронхоспазм або набряк слизової (механізм утворення сухих свистячих хрипів характерний для бронхіальної астми, обструктивного бронхіту і при чужорідному тілі у бронхах);
- тертя запалених листків плеври при контакті паріетального і вісцерального листків, вкритих фібрином, під час руху грудної клітки (шум тертя плеври при сухому плевриті).

**Хрипи (rales)** – додаткові дихальні шуми, що виникають у трахеї, бронхах та бронхіолах при патології. За механізмом утворення та звукового сприйняття хрипи поділяють на вологі та сухі. Хрипи можуть бути локальними, тобто визначатися над окремою обмеженою ділянкою, розсіяними – над кількома окремими ділянками однієї чи обох легень, і поширеними – над великими ділянками грудної клітки в проекції кількох часток. За кількістю хрипи бувають поодинокі та множинні.

За частотними характеристиками і музикальністю звучання сухі хрипи традиційно попередньо поділяли на підвиди, що на практиці не зовсім раціонально. Наприклад, відмінності між гудячими і дзижчачими сухими хрипами досить суб'єктивні з огляду на різний поріг звукового сприйняття, тому в зарубіжній медицині вони об'єднані в одну групу і називаються сухими басовими, тобто гучними (rhonchi). Басові хрипи на вдиху і видиху вислуховуються на початковій стадії бронхіту, а далі трансформуються у вологі великопухирчасті або дрібнопухирчасті (рис. 9).

**Сухі свистячі хрипи (wheezes)** при аускультативній нагадують писк і легко диференціюються від басових. Поширена думка про те, що висота сухих свистячих хрипів визначається їх локалізацією, тобто рівнем ураження бронхів, не є коректною. Доведено, що показник висоти звучання сухих свистячих хрипів залежить не від анатомічної локалізації, а від ступеня звуження бронха або просвіту дихальних шляхів. Також немає доказів кореляції між інтенсивністю свистячих хрипів та тяжкістю обструкції дихальних шляхів. При вираженій

бронхообструкції та накопиченні слизу в просвіті дрібних бронхів, наприклад, при бронхіальній астмі, можуть вислуховуватися вологі хрипи (fine crackles).

Найбільше значення для клінічної оцінки ступеня обструкції дихальних шляхів мають частотні характеристики та їхня тривалість. Про більш виражену обструкцію свідчать високочастотні та тривалі свистячі хрипи. Важлива роль у клінічній оцінці сухих свистячих хрипів відводиться їх локалізації по відношенню до фаз вдиху та видиху. **Оцінюючи сухі свистячі хрипи, необхідно визначити, чи є вони інспіраторними або експіраторними.** Серед позалегенових причин виникнення інспіраторних свистячих хрипів (інспіраторний стридор) найбільше значення має патологія верхніх дихальних шляхів (порушення функції голосових зв'язок, аспірація сторонніх тіл, стиснення або стеноз гортані, трахеї). Цікаво, що при цих станах інспіраторні свистячі хрипи завжди монофонічні, тоді як при бронхіальній астмі вислуховуються поліфонічні сухі свистячі хрипи за рахунок залучення до патологічного процесу бронхів різного калібру. Експіраторні сухі свистячі хрипи характерні для патології дрібних та середніх бронхів (бронхіальна астма, хронічний бронхіт, бронхоектази, фіброзуючий альвеоліт).

**У разі виникнення труднощів під час диференціації між інспіраторними й експіраторними сухими свистячими хрипами рекомендується проводити аускультативну над трахеєю і порівнювати інтенсивність звуку з такою самою над легеневою тканиною. Інспіраторні хрипи значно голосніші над ділянкою шиї, ніж над грудною кліткою.**

Якщо сухі свистячі хрипи вислуховуються тільки на вдиху, це, імовірно, свідчить про наявність стридору. Таким чином, сухі свистячі хрипи, пов'язані з патологією легень, визначаються і на вдиху, і на видиху і не бувають лише інспіраторними. Переважна локалізація сухих свистячих хрипів наприкінці видиху більшою мірою вказує на бронхообструкцію у дрібних бронхах і характерна для бронхіальної астми (рис. 10).

У дітей виявлення рецидивних двобічних експіраторних свистячих хрипів передусім потребує виключення гострого бронхіоліту, вірус-індукованого візінгу або астми як найчастіших причин цього аускультативного

феномену. Бронхіальна астма зі свистячими хрипами, що вислуховуються тільки на видиху, менш тяжка, ніж астма з wheezes в обидві дихальні фази (на вдиху і видиху), що вказує на вираженішу обструкцію. За тяжкої бронхообструкції, що спостерігається в разі астматичного статусу, сухі свистячі хрипи можуть бути відсутні, що зазвичай спостерігається при зниженні об'єму форсованого видиху за першу секунду нижче 63% від належного показника.

**Необхідно пам'ятати, що сухі свистячі хрипи можуть мати місце і в здорових пацієнтів під час глибокого вдиху і форсованого видиху, а їх виникнення пов'язане з гіпермобільністю бронхів. При цьому майже обов'язковою умовою для виникнення свистячих хрипів у здорових пацієнтів є форсоване дихання через рот. У такого пацієнта необхідно проводити аускультативну легеню у момент дихання через ніс, що призводить до практично повного зникнення свистячих хрипів (wheezes).**

**Вологі хрипи (crackles)** зумовлені скупченням рідкого мокротиння в бронхах, бронхіолах або порожнинах, що сполучаються з ними (табл. 2). Під час вдиху повітря проходить через цю рідину, утворюючи бульбашки, ніби спінуючи її. Вологі хрипи вислуховуються переважно на вдиху і меншою мірою – на видиху. Кількість повітря, що утворюється, залежить від калібру бронхів або розмірів порожнини, де вони виникають, тому вологі хрипи поділяють на великопухирчасті та дрібнопухирчасті. Кількість вологих хрипів, що виникають у бронхах великого і середнього калібру, після кашлю може зменшуватися. Повне зникнення вологих хрипів після кашлю свідчить про знаходження мокротиння в трахеї і головних бронхах, оскільки повне видалення мокротиння з усіх нижче розташованих бронхів одночасно неможливо. Якщо ж мокротиння перебуває в дрібних бронхах, то кількість вологих дрібнопухирчастих хрипів не може суттєво зменшуватися під час чи після кашлю.

Великопухирчасті хрипи, що вислуховуються з обох боків грудної клітки, у дітей зазвичай вказують на ураження бронхів. Дрібнопухирчасті хрипи, що виявляються локально, з високою ймовірністю свідчать про вогнищеве ураження легеневої тканини, що в більшості випадків вказує на наявність пневмонії. Водночас двобічні, дифузні і симетричні вологі дрібнопухирчасті хрипи характерні для бронхіту або бронхіоліту. Вважають, що понад 80% негоспітальних пневмоній є однобічними, і лише в дітей раннього віку двобічні пневмонії виникають частіше. У класифікації додаткових дихальних шумів крупно- і середньопухирчасті вологі хрипи визначені в одну групу і називаються великопухирчастими хрипами (coarse crackles). Виділяти середньопухирчасті вологі хрипи як окремий тип, із практичної точки зору, не є раціональним, оскільки при слуховому сприйнятті при аускультативній між великопухирчастими та середньопухирчастими хрипами відсутня чітка розбіжність. Вологі дрібнопухирчасті хрипи у сучасній англійській класифікації мають назву fine crackles (табл. 2). У більшості вітчизняних посібників вологі хрипи ще традиційно поділяють на звучні і незвучні. Однак практично неможливо аускультативно поділити подібний звуковий феномен. Така диференціація дрібнопухирчастих вологих хрипів не розглядається і не розглядалася раніше в жодному зарубіжному керівництві, навіть у першій класифікації хрипів.

Ще гостріше в номенклатурі хрипів стоїть питання про використання терміну «крепітація». Згідно з попередніми уявленнями, крепітація – це звуковий патологічний феномен, що виникає в разі неповного накопичення ексудату або плазми в альвеолах. Вважали, що в результаті часткового заповнення альвеол начебто відбувається їх розлипання на висоті вдиху. Вказувалося, що крепітація є характерною ознакою часткової і сегментарної пневмонії; водночас при вогнищевій пневмонії вислуховуються локальні вологі хрипи.

Таблиця 2. Порівняльна класифікація дихальних шумів

Акустичні властивості	Вітчизняні посібники	Рекомендовані American Thoracic Society
Короткочасні переривчасті вибухові шуми Гучні низькочастотні, тривалість менше 250 мс	Вологі (середньопухирчасті) хрипи	Coarse crackles
Короткочасні переривчасті вибухові звуки Коротші і тихіші, ніж вищенаведені шуми, тривалість менше 250 мс	Дрібнопухирчасті вологі хрипи Крепітація	Fine crackles
Тривалі шуми, довше 250 мс, нагадують шиплячий звук	Свистячі сухі хрипи	Wheezes
Тривалі шуми, понад 250 мс, звук нагадує хропіння	Басові сухі хрипи (гудячі, тріскучі)	Rhonchi



Рис. 9. Класична аускультативна картина гострого необструктивного (простого) бронхіту: бронховезикулярне дихання, однакове на симетричних ділянках легень, сухі басові (rhonchi) або вологі великопухирчасті хрипи (coarse crackles) на вдиху та видиху з обох боків грудної клітки [22]

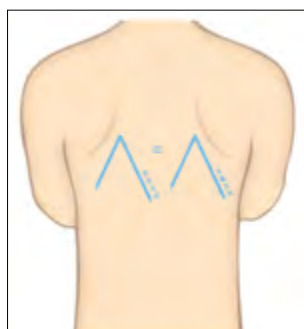


Рис. 10. Класична аускультативна картина обструктивного бронхіту: бронховезикулярне дихання з подовженим видихом, сухі свистячі хрипи на видиху (wheezes) [22]

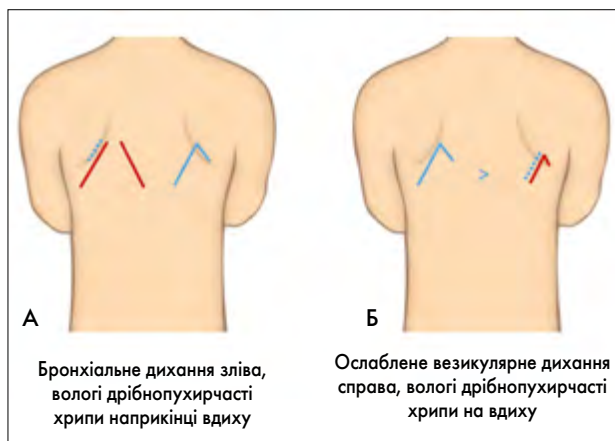


Рис. 11. Варіанти аускультативної картини пневмонії залежно від обсягу ураження

А – часткова пневмонія;  
Б – вогнищова, сегментарна або полісегментарна пневмонія [22].

Чому в разі того самого захворювання додаткові дихальні шуми відрізняються? Вважають, що основними відмінностями між крепітацією і вологими хрипами є незмінність крепітації після кашлю та вислуховування її на висоті вдиху, але з практичної точки зору, на протиположні уявлення про відмінність між крепітацією і вологими дрібнопухирчастими хрипами, можна провести таку аналогію. І часткова, і сегментарна, і вогнищева пневмонія мають єдиний патогенетичний механізм – накопичення ексудату в альвеолах, чим і зумовлене ущільнення легеневої тканини. Тоді виникає питання, чому ж у разі часткової пневмонії вислуховується крепітація, а в разі вогнищевої – дрібнопухирчасті вологі хрипи, адже механізм їх утворення однаковий? Крім того, за даними комп’ютерного звукового аналізу частотні характеристики вологих дрібнопухирчастих хрипів і крепітації не відрізняються. Також не існує розподілу вологих дрібнопухирчастих хрипів на звучні й незвучні.

Іншим суперечливим моментом є механізм і місце виникнення крепітації. Згідно із загальноприйнятими уявленнями, крепітація виникає в альвеолах. Однак проти цього свідчить той факт, що для здійснення газообміну в альвеолах між повітрям і капілярною кров’ю необхідна мінімальна швидкість руху повітряного потоку. Тому швидкість руху повітря в альвеолах мінімальна (практично нульова), а такий рух повітря не супроводжується формуванням звуку, незалежно від того, є там ексудат чи ні (відсутній турбулентний рух повітря в альвеолах, а отже, і не виникають шуми). У зарубіжній літературі причину крепітації і вологих дрібнопухирчастих хрипів (*fine crackles*) пов’язують зі здавленням альвеол і бронхіол інтерстиціальною тканиною внаслідок набряку або склерозування. У такому разі відбувається розлипання здавлених альвеол і бронхіол під час проходження повітря. Для пневмонії характерні вологі хрипи (*fine crackles*), що вислуховуються наприкінці вдиху (рис. 11). У разі інтерстиціальних захворювань легень ці феномени можуть визначитися в будь-яку фазу дихання. Таким чином, ні вологі дрібнопухирчасті хрипи, ні крепітація, як вважали раніше, не є патогномонічними ознаками пневмонії.

Залежно від локалізації вологих хрипів по відношенню до фаз дихання виділяють ранні та пізні інспіраторні вологі хрипи (*crackles*). Ранні інспіраторні хрипи утворюються під час проходження повітря через тонкий шар секрету, що вкриває відповідно великі і середні повітроносні шляхи (наприклад, у випадку бронхіту і бронхоектазів відповідно). Ранні низькочастотні інспіраторні вологі дрібнопухирчасті хрипи не залежать від сили тяжіння, добре проводяться в ротову порожнину (оскільки утворюються в проксимальніших повітряних шляхах) і зумовлені в більшості випадків обструктивними порушеннями дихання. Їхня кількість може зменшуватися при кашлі.

Пізні вологі дрібнопухирчасті хрипи (у ранньому уявленні – крепітація) утворюються при відкритті дистальних повітроносних шляхів, що спалися, під впливом високого інтерстиціального тиску дистальних повітроносних шляхів. Оскільки на кінцях бронхіол, що частково спалися, тиск відрізняється (високий у центральній і низький у дистальній частинах), швидке розкриття такої бронхіоли й альвеоли під час вдиху спричинює прискорене вирівнювання тиску в ній і внаслідок цього – хлопаючий звук. Високий інтерстиціальний тиск, що призводить до цих явищ, зазвичай зумовлений наявністю рідини в інтерстиції легень або альвеолах.

Також існує таке поняття, як «фізіологічна крепітація», або фізіологічні дрібнопухирчасті хрипи, які можуть вислуховуватися в нижніх відділах легень у здорових людей після тривалого перебування в горизонтальному положенні в спокійному стані. Пояснюється це тим, що при тривалому горизонтальному положенні нижні відділи легень не беруть активної участі в акті дихання. Активний вдих призводить до розкриття альвеол, що спалися, і виникнення короткочасного шуму. Під час поверхневого дихання в нормі більшість базальних повітроносних шляхів перебуває в стані спадіння, і раптове розкриття цих повітроносних шляхів при вдиху спричинює фізіологічну крепітацію. Уже лише через це крепітація не є патогномонічним симптомом пневмонії.

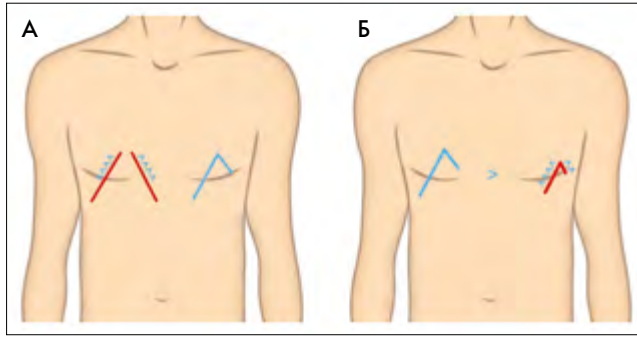


Рис. 12. Схематичне уявлення аускультативної картини сухого (фібринозного) плевриту. Шум тертя плеври вислуховується в обидві фази дихання

А – плеврит при частковій пневмонії;  
Б – плеврит при сегментарній пневмонії [22].

#### Характеристика фізіологічної крепітації:

- 1) вислуховується після тривалого горизонтального положення;
- 2) локалізується в нижніх відділах легень по задній поверхні;
- 3) після кількох глибоких вдихів зникає.

Досить часто в клінічній практиці використовують термін «провідні хрипи», що описує хрипи, які практично завжди мають характер, подібний до великопухирчастих (*coarse crackles*), з деякими особливостями: провідні хрипи після кашлю або форсованого дихання різко зменшуються, аж до повного зникнення. Провідні хрипи формуються у верхніх дихальних шляхах, тому, крім вищевказаних дій, необхідно провести порівняльну аускультативну над легеньми і біля носа дитини. І якщо характер звуків приблизно однаковий, то джерело хрипів, найімовірніше, – верхні дихальні шляхи.

Ще одним видом патологічних шумів над легеньми є шум тертя плеври, що утворюється в результаті тертя двох запалених листків плеври. Цей шум нагадує скрип і вислуховується в обидві фази дихання (рис. 12). Інспіраторний компонент шуму тертя плеври значно голосніший за експіраторний, тому останній може і не вислуховуватися.

#### Характеристика шуму тертя плеври:

- 1) частіше локалізується в нижньобоківих відділах грудної клітки;
- 2) зазвичай спостерігається тільки на невеликій ділянці грудної клітки;
- 3) вислуховується на вдиху і видиху;
- 4) не змінює інтенсивність при кашлі та глибокому диханні;
- 5) може визначитися пальпаторно при глибокому диханні.

Деякі труднощі при аускультативній діагностиці виникають у разі вислуховування над тою самою ділянкою грудної клітки шуму тертя плеври і хрипів (*fine crackles*). У діагностиці важлива локалізація додаткових шумів, оскільки шум тертя спостерігається в місцях найбільшої екскурсії легень. При натисканні стетоскопом крепітація не змінюється, а шум тертя плеври посилюється, і його можна почути більш чітко. Крім того, шум тертя плеври також посилюється під час нахилу в здоровий бік.

У поодиноких випадках шум тертя плеври доводиться диференціювати з шумом тертя перикарда. Для цього необхідно попросити пацієнта затримати дихання: якщо шум зберігається, він, імовірно, є перикардіальним. Шум тертя плеври зазвичай має короткочасний характер, зазначається до моменту появи рідини у плевральній порожнині, що розділяє листки плеври. У більшості випадків у дітей сухий плеврит виникає на тлі пневмонії, коли на рентгенограмі визначається інфільтрат. Шум тертя плеври може супроводжуватися нормальною рентгенологічною картиною при захворюваннях сполучної тканини (серозит). Ексудативний плеврит зі значним об’ємом випоту має специфічну аускультативну картину над різними ділянками аускультативної поверхні. Вище ділянки випоту вислуховується везикулярне дихання через відсутність зміни повітряності альвеол. По верхньому краю випоту вислуховується бронхіальне дихання за рахунок витіснення повітря з альвеол, але просвіт бронхів при цьому зберігається. Над проекцією випоту дихання різко ослаблене або не вислуховується зовсім у результаті здавлення великим об’ємом рідини і альвеол, і бронхів.

Методом, що полегшує клінічну діагностику захворювань легень, які супроводжуються ущільненням легеневої тканини, є бронхофонія. Він полягає в тому, що під час аускультативної легень пацієнта просять вимовити низку звуків (можна цифри: 1, 2, 3, 4). За звичайних умов звук, сформований над гортанню, пригнічується при проходженні бронхіальним деревом, звучить слабко або не вислуховується на грудній клітці, оскільки легені відіграють роль високочастотного фільтра. При проходженні звуку через щільну тканину він посилюється – має місце посилення бронхофонії, яка в дітей частіше спостерігається в разі часткової пневмонії. Обов’язковою умовою посиленої бронхофонії є повна прохідність великих бронхів. У разі закриття просвіту бронхів або його значного зменшення проведення звуку на поверхню грудної клітки неможливе. Клінічної цінності ослаблена бронхофонія не має, оскільки вважається нормою у здорових людей.

Одним із варіантів бронхофонії є метод егофонії. При вимові пацієнтом звуку «І» при аускультативній над здоровою легенею вислуховується незмінний звук – «егофонія-І» (норма). У разі значного ущільнення легеневої тканини сказаний звук «І» зміниться на «А» – це явище отримало назву «егофонія-А» (патологія).

У процесі еволюції медицини змінюються уявлення про захворювання, підходи до діагностики й терапії, одні лікарські засоби стають історією, з’являються інші. Аналогічним чином мають змінюватися принципи та методи клінічного обстеження пацієнта, з якими необхідно своєчасно знайомити як студентів-медиків, так і лікарів [3]. Сучасна номенклатура (класифікація) дихальних шумів базується на принципах доказової медицини і зіставлення цифрового аналізу дихальних звуків та об’єктивних можливостей людського слуху.

#### Література

1. Piirila P., Sovijarvi A.R.A. Crackles: recording, analysis and clinical significance. Eur Respir J, 1995, 8, 2139-2148.
2. Bishop P.J. Reception of the stethoscope and Laennec's book. Thorax 1981; 36: 487-492.
3. David L. Simel. The Rational Clinical Examination. – 2009. – 940 p.
4. Cugell D.W. Lung sound nomenclature. Am. Rev. Respir. Dis. 1987. 136: 1016.
5. Earis J. Lung sounds. Thorax 1992 47: 671-672.
6. Gleadle J. History and Examination at a Glance. – Blackwell. – 2003. – 207 p.
7. Graham Douglas. Macleod's Clinical Examination. – 13 Edition. – ELSEVIER, 2013. – 472 p.
8. Forgses P. Lung sounds. London: Balliere Tindall, 1978.
9. Laennec R.T.H. De l'auscultation mediate (On Mediate Auscultation). 2nd Edn. Paris, Brosson and Chaude, 1819.
10. Loudon R.G., and Murphy R.L. 1984. Lung sounds. Am. Rev. Respir. Dis. 130: 663-673.
11. Hans Pasterkamp, Steve S. Kraman and George R. Wodicka. Respiratory Sounds Advances Beyond the Stethoscope. American J. Respiratory and Critical Care Medicine. 1997. Vol. 156: 974-897.
12. Hans Pasterkamp, Paul L.P. Brand, Mark Everard, Luis Garcia-Marcos, Hasse Melbye, Kostas N. Priftis. Towards the standardisation of lung sound nomenclature. European Respiratory Journal 2016 47: 724-732.
13. Lynn S. Bickley. Guide to Physical Examination and History Taking. Wolters Kluwer Health / Lynn S. Bickley. – Lippincott Williams & Wilkins, 2012. – 994 p.
14. Nicholas J. Talley. Clinical Examination A systematic guide to physical diagnosis. – 7 Edition. – Elsevier, 2014. – 582 p.
15. Pasterkamp H., Brand P.L.P., Everard M., Garcia-Marcos L., Hasse Melbye, Kostas N. Priftis. Towards the standardisation of lung sound nomenclature.
16. Postiaux G., Lens E. Nomenclature sthacoustique pulmonaire: pourquoi pas un consensus mondial? (Pulmonary sthacoustic nomenclature: why not a worldwide consensus?). Rev Mal Respir 1999; 16: 1075-1090.
17. Paciej R., Vyshefskiy A., Bana D. et al. Squawks in pneumonia. Thorax 2004; 59: 177-178.
18. Wilkins R.L., Dexter J.R., Murphy R.L., and DelBono E.A. 1990. Lung sound nomenclature survey. Chest 98: 886-889.
19. Mikami R. et al. International Symposium on Lung Sounds. Synopsis of proceedings. Chest, 1987; 92 (2): 342-345.
20. Гайтон А.К. Медицинская физиология: пер. с англ./А.К. Гайтон, Д.Э. Холл. – М.: Логосфера, 2008. – 1256 с.
21. Катилів А.В., Зайков С.В., Дмитрієв Д.В. Дискуссионные вопросы методики оценки аускультации легких у детей// Дитячий лікар. – 2011. – № 5. – С. 9-26.
22. Катилів А.В., Дмитрієв Д.В., Дмитрієва Е.Ю., Макаров С.Ю. Клиническое исследование ребенка. – Винница: Нова Книга, 2016. – 560 с.
23. Смирнов А.В., Смирнов А.К. Inventum novum Леопольда Ауэнбруггера и его последователи. К 200-летию со дня смерти (1722-1809)// Нефрология. – 2009. – Том 13. – № 2. – С. 100-113.
24. Скороходов Л.Я. Краткий очерк истории русской медицины. – Л.: Изд-во «Практ. мед.», 1926. – 262 с.
25. Катилів А.В., Зайков С.В., Макаров С.Ю. и др. Аускультация легких – современная номенклатура дыхательных шумов// Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія». – № 3 (38). – 2016 р.



**Про Стандарт медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів із лікувальною та профілактичною метою», вибір антибіотиків (АБ), контроль їхньої ефективності, тактику лікаря щодо призначення та шляхи введення АБ розповідає Ігнат Гаврилов, фармацевт відділу антимікробної резистентності та інфекційного контролю Центру громадського здоров'я (ЦГЗ).**

#### Шляхи введення антибіотиків: стандарти, накази, рекомендації

*На вашу думку, що пацієнт обере найімовірніше: пігулку чи укол? Як на мене, відповідь очевидна! Але чи дійсно ми можемо піти назустріч пацієнту та полегшити його страждання? Почнемо з визначень.*

**Шлях введення** – це спосіб потрапляння лікарського засобу в організм. Таких способів багато, але для антимікробних препаратів (АМП) їх перелік навмисно обмежений.

Згідно зі Стандартом «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів із лікувальною та профілактичною метою» (далі – Стандарт), який було затверджено наказом МОЗ України від 18 травня 2022 року № 823, шляхи введення антибактеріальних препаратів (АБП) суворо регламентовані.

У закладах охорони здоров'я, що надають спеціалізовану та високоспеціалізовану медичну допомогу, АБП треба вводити відповідно до інструкції.

Є такі шляхи введення АБП:

- пероральний;
- внутрішньовенний;
- внутрішньокістковий;
- інгаляційний (деколи).

**Заборонені такі шляхи введення:** інтраартеріальний, ендолімфатичний, внутрішньочеревний, внутрішньом'язовий і безпосередньо в рану.

До внутрішньом'язового шляху введення вдаються, якщо це єдино можливий шлях згідно з інструкцією, а також якщо в разі необхідності надання пацієнтові невідкладної медичної допомоги немає можливості виконати внутрішньовенне або внутрішньокісткове введення АБП. У закладах, що надають первинну медичну допомогу, призначення ін'єкційних АБ взагалі заборонено! У разі потреби їх призначення пацієнта передають до закладів вторинного або третинного рівня.

Отже, лікар має обирати найбільш гуманний метод лікування – пероральні АБ. Або ж якнайшвидше переводити з парентерального шляху введення на ентеральний. Попри те що лікарі іноді вважають, що фармакотерапія без уколів – це «несолідно» і недостатньо ефективно, численні дослідження продемонстрували, що не має різниці в ефективності перорального і внутрішньовенного шляхів введення. Потрібно пам'ятати, що **пероральне введення АБП має такі переваги:**

- зниження ризику розвитку катетер-асоційованих інфекцій кровотоку;
- зниження ризику розвитку ускладнень, пов'язаних з інфузією;
- зниження вартості лікування;
- краще ставлення пацієнтів до лікування;
- зниження ризику інфікування медичних працівників;
- зменшення тривалості госпіталізації пацієнтів.

Тому під час вибору шляху введення АБ лікарю допомагає Стандарт і ретельна оцінка всіх переваг і недоліків у кожному окремому випадку.

#### Контроль ефективності призначення антибіотиків: коли доцільно проводити оцінку ефективності антибактеріальної терапії?

*Безперейдне світло в лікарні не привід пацієнту затримуватися там зайвий час і наражатися на небезпеку інфікування госпітальною мікрофлорою. Власне, тому й лікар має знати, коли потрібно завершити лікування за допомогою АБП.*

#### Коли доцільно проводити оцінку ефективності антибактеріальної терапії?

Кожні 48-72 год після початку введення АБП. Перші 12-24 год не є показовими і не дають можливості коректно оцінити ефективність лікування, оскільки зазвичай АБ досягають максимальної бактерицидної дії через 24-48 годин. Винятки можливі в разі швидкого прогресування погіршення клінічного стану пацієнта або коли результати лабораторних досліджень указують на потребу ранньої корекції антимікробної терапії.

#### Які ж критерії сигналізують про ефективність антибіотикотерапії і можливість її припинення?

Наступні критерії є причиною припинення антимікробної терапії:

- нормалізація температури тіла ( $\leq 37,5$  °C) протягом 24-48 год без використання антипіретиків;
- зникнення і/або значне ослаблення проявів основних клінічних симптомів / синдромів інфекційної хвороби;
- тенденція до нормалізації або нормалізація основних лабораторних показників (наприклад, зниження лейкоцитозу, нейтрофілозу, зменшення зсуву лейкоцитарної формули ліворуч, нормалізація або зниження більш як на 80% рівня прокальцитоніну);
- ерадикація бактерій із крові / інших стерильних локусів або зменшення їх кількості в нестерильному локусі (наприклад, матеріал із рани, сечі);

- відсутність ознак поліорганної недостатності, пов'язаної з інфекційною хворобою.

Детальніше про це – у Стандарті медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів із лікувальною та профілактичною метою».

#### Деескалація та ескалація антибіотикотерапії: тактики підлаштування

*Як кожна дитина для її батьків, так і кожен пацієнт є особливим для лікаря, а тому і перебіг одних і тих самих захворювань у різних пацієнтів різний.*

Саме тому лікар має кожні 48-72 год проводити оцінку ефективності антимікробної терапії та розглядати доцільність її продовження. Отримані лікарем результати мікробіологічного дослідження покажуть ефективність лікування і зорієнтують у доцільності корекції курсу АБ.

#### Три основні тактики лікаря для модифікації (підлаштування) призначення АБП:

- **Ескалація терапії.** Цей метод характеризується інтенсивнішим наступом на хворобу – переведення пацієнта на:
  - ін'єкційне введення АБП після перорального;
  - прийом АБП широкого спектра дії після АБП вузького спектра дії;
  - комбіновану АБП-терапію після монотерапії.
- **Деескалація терапії.** Зокрема, переведення пацієнта на:
  - пероральний прийом АБП після ін'єкційного введення;
  - прийом АБП вузького спектра дії після призначення АБП широкого спектра;
  - монотерапію АБП після комбінованої антимікробної терапії.
- **Оптимізація терапії.** Характеризується незначними змінами в призначенні АМП, наприклад зниження добової дози і кратності введення АМП.

#### Вибір антибіотиків для емпіричної терапії

*Іноді лікарю доводиться приміряти на себе роль Шерлока Холмса і розмірковувати в оточенні абстрактних образів, літер, чисел. Адже треба бути справжнім детективом, коли призначаєш емпіричну терапію своїм пацієнтам.*

Згідно з принципами раціонального призначення АБП ефективна антибіотикотерапія починається після ідентифікації збудника інфекційного захворювання. Але лікар не завжди може чекати на результати бактеріологічного дослідження. Деякі пацієнти потрапляють у лікарню в ургентному стані або ж мають загрозливу симптоматику, яка змушує починати антибіотикотерапію якнайшвидше.

У таких випадках пацієнтові призначають емпіричну терапію, тобто, з огляду на клінічну здогадку, лікують захворювання до встановлення діагнозу.

В основі клінічної здогадки лікаря – медичний досвід і прагматичний підхід. Так, для вибору емпіричної терапії необхідно врахувати:

- вік людини;
- імунний статус;
- супутні захворювання;
- імовірність певної мікробної етіології;
- резистентність збудників і ризику можливих побічних реакцій.

Окрім того, обов'язково необхідно брати до уваги дані локальної антибіотико-резистентності (див. Стандарт).

#### Тож лікарю, згідно зі Стандартом, під час вибору АБП потрібно врахувати:

- типи/групи пацієнтів з інфекційними захворюваннями і ризик наявності множинної антимікробної резистентності;
- очікуваний терапевтичний ефект проти найбільш імовірного інфекційного агента (залежно від анатомічної локалізації осередку запалення);
- імовірну стійкість пацієнта до обраного АБП;
- умови виникнення захворювання бактеріальної етіології (госпітальна/поза-госпітальна).

**Бажано в усіх клінічних випадках для проведення емпіричної терапії призначати один АБП. У разі призначення кількох АБП із метою емпіричного лікування впродовж 72 год необхідно визначити етіологію збудника, та, за наявності, його чутливість до АБ, що дасть можливість перейти на монотерапію (провести деескалацію).**

**Отже, дотримуйтеся Стандарту – і все буде елементарно!**

За матеріалами <https://www.phc.org.ua>

Докладніше Стандарт «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів із лікувальною та профілактичною метою» на сторінках нашого тематичного номеру «Пульмонологія. Алергологія. Риноларингологія» №4(61) на с. 3-7, 19-22  
і за посиланням: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/05/2022\\_823\\_smd\\_rac\\_antybact.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/05/2022_823_smd_rac_antybact.pdf)

# Лікування хронічного риносинуситу з назальними поліпами

## Рекомендації об'єднаної робочої групи згідно з практичними параметрами GRADE

**Хронічний риносинусит із назальними поліпами (ХРСЗНП)** – це запальне захворювання слизової оболонки носа та навколосових пазух тривалістю щонайменше 12 тиж, що вражає приблизно 2-4% людей і супроводжується такими симптомами, як втрата нюху, закладеність носа, густі виділення з носової порожнини і відчуття тиснення в області обличчя [1, 2]. Деякі пацієнти з ХРСЗНП також мають в анамнезі супутню астму та розвиток гострих респіраторних реакцій внаслідок застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Пацієнти з цією клінічною тріадою станів класифікуються як такі, що страждають на загострення респіраторного захворювання, зумовлене прийомом ацетилсаліцилової кислоти (аспірину) або НПЗП.

**Ключові слова:** хронічний риносинусит, поліпоз носа, аспірин, назальні кортикостероїди, вмунобіологічні препарати.

ХРСЗНП відомий своїм негативним впливом на якість життя пацієнтів. Хоча ліків від ХРСЗНП наразі немає, є багато різних варіантів лікування. Незважаючи на те що для досягнення оптимальних результатів терапії пацієнтів необхідно постійно аналізувати систематичні звіти, які є доступною доказовою базою, рекомендації щодо лікування ХРСЗНП здебільшого склалися історично, без урахування даних таких звітів [3]. Крім того, нещодавно було завершено кілька випробувань щодо інтервенційних методів лікування у разі ХРСЗНП, що свідчить про необхідність оновлення клінічних рекомендацій [4-6].

Ці настанови базуються на оновлених і оригінальних систематичних оглядах доказів, проведених і опублікованих окремо [7-9]. Комісія дотримувалася новітніх методів розробки настанов, рекомендованих Інститутом медицини та Міжнародною мережею настанов (GIN), і використовувала для визначення достовірності доказів і формулювання настанов Систему класифікації, оцінки, розробки та експертизи рекомендацій (GRADE, Grading

of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [10]. Рекомендації разом із ключовими зауваженнями та умовами, які треба враховувати під час вибору методів лікування, наведено в панелі 1.

### Інтерпретація сильних і умовних рекомендацій

Рекомендації можуть бути або сильними («керівна група рекомендує»), або умовними («керівна група пропонує»), їх тлумачення наведено в таблиці 1.

Наслідки для	Сильна рекомендація	Умовна рекомендація
Пацієнтів	Майже всі повністю поінформовані особи в цій ситуації хотіли б дотримуватися рекомендованого порядку дій, і лише невелика частка – ні.	Більшість повністю поінформованих осіб у цій ситуації хотіли б дотриматися пропонованого порядку дій, але багато хто не хотів би, і це може потребувати додаткового обговорення між ними та їхнім лікарем.
Клініцистів	Більшість осіб мають дотримуватися рекомендованого плану дій. Формальна допомога навряд чи знадобиться, щоб допомогти окремим пацієнтам прийняти рішення відповідно до їхніх цінностей і вподобань.	Різні варіанти будуть прийнятними для окремих пацієнтів; клініцисти мають допомогти кожному пацієнту прийняти терапевтичне рішення, яке відповідатиме його цінностям і уподобанням. Допоміжні засоби прийняття рішень можуть бути корисними, допомагаючи людям приймати рішення відповідно до індивідуальних ризиків, цінностей і вподобань кожної особи.
Директивних органів	Цю рекомендацію можна прийняти як стратегію в більшості ситуацій. Дотримання цієї рекомендації згідно з настановою може використовуватися як критерій якості або показник ефективності.	Розробка стратегії потребує серйозних дебатів і залучення різних зацікавлених сторін. Показники ефективності мають оцінювати, чи є прийнятне рішення відповідним.
Науковців	Рекомендація підтверджується надійними дослідженнями або іншими переконливими доказами, які роблять малоімовірним те, що результати додаткових досліджень змінять рекомендації. Інколи сильна рекомендація ґрунтується на низькій або дуже низькій надійності доказів; у таких випадках подальші дослідження можуть надати важливу інформацію, яка може змінити цю рекомендацію	Ці рекомендації, імовірно, будуть посилені (у майбутніх оновленнях або адаптації) додатковими дослідженнями. Оцінка умов і критеріїв (а також відповідних суджень, доказів досліджень і додаткових міркувань), які визначили умовну (а не сильну) рекомендацію, допоможе виявити можливі прогалини в дослідженні

### Резюме рекомендацій

Панель 1

#### Запитання 1. Чи потрібно використовувати інтраназальні кортикостероїди (ІНКС) в лікуванні ХРСЗНП?

**Рекомендація 1.** Для пацієнтів із ХРСЗНП комісія з рекомендацій пропонує застосовувати ІНКС в лікуванні (умовна рекомендація, заснована на низькій надійності доказів).

##### Зауваження

Фактори, що визначають тип рекомендації:

- Малий або помірний лікувальний ефект, що спостерігався за спільного розгляду інших методів уведення ІНКС щодо 2 критичних результатів, специфічної для захворювання якості життя та симптомів закладеності носа, збалансованих низьким навантаженням ліків, призвели до умовної рекомендації.

**Умови, які можуть бути важливими під час спільного прийняття рішень:**

- Проведений мережевий метааналіз (ММА), пов'язаний із цією настановою, показав, що шлях уведення ІНКС є потенційно важливим. Стент з ІНКС, спрей і система доставки на видиху (СДВ; exhalation delivery system – EDS) є одними з найвигідніших шляхів уведення препарату щодо результатів терапії для пацієнта.
- Вартість, наявність, зручність і практичні наслідки різних методів доставки ІНКС можуть вплинути на прийняття рішень пацієнтом.
- Існує помірна достовірність доказів безпеки застосування назального топічного засобу з ІНКС, проте вона може різнитися в залежності від шляхів уведення. Інші способи доставки ІНКС окрім спрею характеризуються низькою або дуже низькою достовірністю доказів безпеки застосування.
- ІНКС забезпечують помірний лікувальний ефект. У пацієнтів із тяжким перебігом захворювання або швидким настанням рецидивів застосування ІНКС забезпечує кращу ефективність щодо клінічних симптомів.
- Імовірно, існує невизначеність щодо цінності та важливості результатів, яку пацієнти вважають критично важливими для прийняття рішень щодо свого лікування.

#### Запитання 2. Чи потрібно використовувати імунобіологічні препарати в лікуванні ХРСЗНП?

**Рекомендація 2.** Для пацієнтів із ХРСЗНП керівна група пропонує застосовувати імунобіологічні препарати в лікуванні (умовна рекомендація, заснована на помірній надійності доказів).

##### Зауваження

Фактори, що визначають тип рекомендації:

- Різні цінності та переваги серед різних популяцій осіб із ХРСЗНП зумовили умовну рекомендацію.

**Умови, які можуть бути важливими під час спільного прийняття рішень:**

- У пацієнтів із симптомом, покращення якого є важливим під час лікування, і було досягнуто за допомогою будь-якого іншого методу лікування окрім застосування імунобіологічного препарату (наприклад, ІНКС, хірургічне втручання або терапія аспірином після десенсибілізації – ТАПД), останній краще не використовувати.
- У пацієнтів, які використовують ІНКС впродовж щонайменше 4 тиж і в яких перебіг захворювання залишається тяжким, застосування імунобіологічних препаратів може бути кращим вибором, ніж інші види лікування.
- У пацієнтів із тяжким перебігом захворювання на момент звернення імунобіологічні препарати можуть мати перевагу перед іншими методами лікування.
- Імунобіологічні препарати мають різну ефективність, і це може вплинути на загальний вибір. Дупілумаб і омалізумаб є найефективнішими для більшості результатів, важливих для пацієнта, у порівнянні з іншими біопрепаратами на основі результатів ММА (Oykman et al.) [9].
- Пацієнти, для яких застосування імунобіологічних препаратів є фінансовим тягарем і не покривається страхуванням, навряд чи оберуть цей вид терапії.
- Пацієнти, які хочуть уникнути незручностей, пов'язаних зі спробами застосування потенційно менш ефективних методів лікування, можуть віддати перевагу імунобіологічним препаратам.
- Зокрема, у разі респіраторного захворювання, що загострюється внаслідок дії аспірину (aspirin (nonsteroidal anti-inflammatory)-exacerbated respiratory disease, AERD), імунобіологічним препаратам можна віддавати перевагу перед ТАПД у пацієнтів, які мають підвищений ризик шкоди, пов'язаної з щоденним прийомом аспірину, цінують найефективнішу терапію і/або бажать уникнути суворого щоденного перорального прийому ліків і пов'язаної з ним початкової процедури десенсибілізації.
- Пацієнти із супутніми захворюваннями, які призвели до подвійного показання до імунобіологічного лікування (наприклад, астма), можуть мати підстави для вибору як імунобіологічних препаратів загалом, так і окремих їх представників.

#### Запитання 3. Чи потрібно використовувати ТАПД в лікуванні АЕРД?

**Рекомендація 3.** В осіб із АЕРД рекомендації керівна група пропонує застосовувати ТАПД (умовна рекомендація, заснована на помірній надійності доказів).

##### Зауваження

Фактори, що визначають тип рекомендації:

- Користь ТАПД є помірною, противагою їй виступає ризик побічних ефектів, які можуть змусити припинити лікування.

**Умови, які можуть бути важливими під час спільного прийняття рішень:**

- Ризики, що впливають на безпеку проведення десенсибілізації аспірином, наприклад тяжка погано контрольована астма.
- Ризики, що впливають на безпеку тривалого застосування аспірину, наприклад стани, що підвищують ризик кровотечі, такі як вік, чоловіча стать, низька вага чи індекс маси тіла (ІМТ), гіпертонія, діабет, куріння, застосування преднізону або шлунково-кишкові чи внутрішньочерепні кровотечі в анамнезі.
- Біологічним препаратам можна віддавати перевагу перед застосуванням ТАПД у пацієнтів із АЕРД, які мають підвищений ризик шкоди від застосування ТАПД, цінують найефективнішу терапію і/або уникають суворого щоденного перорального прийому ліків і пов'язаної з ним процедури десенсибілізації.
- Пацієнти з непереносимістю НПЗП, які потребують ці препарати за альтернативними показаннями (наприклад, серцево-судинні захворювання), можуть віддати перевагу застосуванню ТАПД перед іншими варіантами лікування.



оториноларингологи, пульмонологи, лікарі загальної практики та працівники інших медичних ланок. Документ також може слугувати основою для розробки та впровадження локально адаптованих настанов.

Виявляючи прогалини в науковій літературі, ці рекомендації можуть допомогти дослідникам привернути увагу до тем, що потребують проведення додаткових досліджень.

#### Актуальність проблеми ХРСЗНП

Синоназальні симптоми негативно впливають на якість життя, у тому числі продуктивність, сон і фізичну активність. Пацієнти з ХРСЗНП часто страждають на такі супутні патології, як астма, запальні захворювання легень, що, своєю чергою, призводить до зворотної обструкції дихальних шляхів та появи задишки, кашлю, хрипів і стиснення в грудях. Тяжкі загострення астми є причиною відвідування відділення невідкладної допомоги, госпіталізації та в рідкісних випадках можуть призводити до смерті. Деякі механізми запалення, а отже, і методи лікування, є загальними для ХРСЗНП (запалення верхніх дихальних шляхів) і астми (запалення нижніх дихальних шляхів).

На сьогодні специфічного лікування ХРСЗНП немає. Проте запропоновано безліч варіантів підтримувальної терапії. У попередніх клінічних настановах детально розглядалися такі варіанти лікування: хірургічне втручання (ендоскопічна хірургія синусів), системні кортикостероїди, промивання фізіологічним розчином, ІНКС, антибіотики, ТАПД та імунобіологічні препарати [4-6, 11, 12]. Об'єднана робоча група з практичних параметрів (JTF-PP) Американської академії алергії, астми та імунології (AAAAI) / Американського коледжу алергії, астми та імунології (АСААІ) і учасники робочої групи з ХРСЗНП дійшли консенсусу, що в цій редакції настанов буде наведено рекомендації тільки щодо 3 варіантів лікування: ІНКС, імунобіологічні препарати та ТАПД. Нещодавно завершилися декілька рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) щодо інтервенційних методів лікування у разі ХРСЗНП, що свідчить про необхідність оновлення клінічних настанов і щодо цього питання [7-9].

#### Цільова популяція рекомендації

Цільовою популяцією для цих рекомендацій є пацієнти з ХРСЗНП віком від 18 років. ХРС без поліпозу носа також є запальним захворюванням носа та пазух тривалістю щонайменше 12 тиж, але відрізняється від ХРСЗНП тим, що поліпи в носі не утворюються. ХРСЗНП менш поширений в осіб молодше 18 років; однак рекомендації щодо ІНКС та імунобіологічних препаратів можуть бути доцільними для молодих людей із ХРСЗНП або для захворювань, які не розглядаються в цій настанові. ХРСЗНП можна додатково субкласифікувати на діагнози АЕРД, алергічного грибкового риносинуситу або еозинофільного гранулематозу з поліангітом (ЕГПА), гранулематозного поліангіту, муковісцидозу або первинної циліарної дискінезії.

Пацієнти з муковісцидозом, первинною циліарною дискінезією та гранулематозним поліангітом не розглядалися в цій клінічній настанові.

Цільовою групою третього питання рекомендацій щодо лікування ТАПД є пацієнти із АЕРД, але в якості терапевтичних стратегій в них також може розглядатися призначення ІНКС та імунобіологічної терапії. Навпаки, пацієнти, які не мають АЕРД, не розглядаються для ТАПД, проте можуть бути кандидатами для призначення ІНКС або імунобіопрепаратами. До клінічної настанови увійшло дослідження за участю пацієнтів з алергічним грибковим риносинуситом і ЕГПА, але конкретних рекомендацій для пацієнтів, які підпадають під категорію ХРСЗНП, у цій настанові не надано. Настанова зосереджена на трьох питаннях медичної допомоги: перше стосується осіб із АЕРД, а два інші – усіх, хто страждає на ХРСЗНП.

#### Огляд методів лікування

Є декілька шляхів доставки ІНКС до слизової оболонки носа та пазух, і вони залежать від складу препарату та пристрою, що використовується з цією метою. У клінічній настанові розглянуто такі типи методів доставки, як застосування назального спрею, полоскання (також відомого як промивання або зрошення), СДВ, крапель і стентів / назальних тампонів.

ІНКС пацієнти вводять самостійно, за винятком випадків, коли стент або

назальний тампон встановлює клініцист із належним досвідом. Усі шляхи введення ІНКС, за винятком стента/назального тампона, передбачають використання пацієнтом ліків щодня, іноді більше одного разу. Деякі шляхи введення потребують належних навичок. Застосування системних КС як пероральних, так і парентеральних в цьому перегляді настанов не розглядалися.

**Імунобіологічні препарати** – це комбіновані антибіотики, які є таргетними препаратами щодо конкретних ланцюгів запального процесу в патофізіології захворювання. У більшості пацієнтів із ХРСЗНП спостерігають запалення типу 2, і при якому імунобіологічні препарати і є ефективними. Імунобіологічні препарати, що їх зазначено в цьому документі, спрямовані на інтерлейкіни-4 (IL-4) та IL-13 (дупілумаб), IL-5 (бенралузімаб, меполізумаб, реслізумаб), IgE (омалізумаб), Siglec-8 (АК001) та IL-33 (стокімаб). Дозування імунобіологічних препаратів при ХРСЗНП залежить від його типу, ваги пацієнта, результатів лабораторних тестів або тяжкості захворювання.

**ТАПД** – це двоетапний процес, за якого в пацієнтів із АЕРД спочатку проводять десенсибілізацію аспірином, а потім – щоденну терапію цим препаратом. Під час десенсибілізації пацієнтам упродовж 1-3 днів поступово збільшують дозу аспірину (<325 мг) залежно від того, який протокол використовують. За визначенням, під час десенсибілізації в пацієнтів із АЕРД в певний момент часто розвиваються реакції з боку верхніх і/або нижніх дихальних шляхів. Однак у пацієнтів, які нещодавно перенесли хірургічне втручання на носових пазухах або приймають певні препарати, можуть спостерігатися незначні симптоми під час процесу або не бути їх зовсім. Після десенсибілізації пацієнтам пропонують щодня приймати аспірин. Попри те що немає глобального консенсусу щодо конкретної дози аспірину, необхідної для лікування АЕРД, за доступними даними, у РКД найчастіше використовують дози від 650 мг до 1300 мг на добу.

Важливо наголосити, що після десенсибілізації аспірин необхідно приймати щодня. Якщо пацієнт не приймав відповідну дозу більш ніж на 2 дні, перед продовженням терапії аспірином пацієнт

має пройти обстеження в алерголога, після чого, можливо, доведеться повторити процедуру десенсибілізації. Урешті-решт десенсибілізація не забезпечує клінічної користі для пацієнтів із АЕРД, а, натомість, є засобом, за допомогою якого пацієнти із АЕРД можуть приймати аспірин щодня.

#### Обговорення

##### Переваги та недоліки наведених рекомендацій

Ці рекомендації допомагають лікарям, пацієнтам і членам їхніх сімей приймати обґрунтовані рішення.

Рекомендації щодо ТАПД та імунобіологічних препаратів базуються на помірній достовірності доказів, а для ІНКС – на низькій, найнижчі оцінки достовірності стосуються якості життя та шкоди. Таким чином, РКД, що будуть проведені в майбутньому та зосереджуватимуться на всіх важливих для пацієнта результатах, а не передусім на назальній обструкції чи неспостійних розмірах носового поліпа, матимуть вирішальне значення для вирішення питання про те, як найкраще використовувати ці методи лікування. Настанови щодо ТАПД, ІНКС та імунобіологічних препаратів мають бути індивідуальними. Незважаючи на те що рекомендації підготовлені на індивідуальному рівні, надійні дослідження, зосереджені на економічно ефективних аналізах і реалізації, допоможуть у прийнятті майбутніх рішень щодо зазначених методів лікування на популяційному рівні.

Нарешті, у цих рекомендаціях не порівнювали ІНКС та імунобіологічні препарати як конкуруючі варіанти, а також не були враховані всі можливі методи лікування ХРСЗНП, у тому числі й хірургічне втручання.

Майже в усіх клінічних випробуваннях імунобіологічних препаратів ІНКС використовували як стандарт лікування в усіх групах дослідження. Хоча для порівняння цих варіантів може бути необхідним проведення ММА, який охоплює ІНКС та імунобіологічні препарати, робоча група з ХРСЗНП після обговорення вирішила відмовитися від цього.

Нарешті, щоб зробити рекомендації з цієї настанови кориснішими, додається панель, що містить короткий перелік ключових факторів для спільного прийняття рішень (Панель 2).

#### Перегляд або адаптація настанов

Після публікації інструкцій JTF-PP підтримуватиме їх шляхом спостереження за новими доказами, постійного перегляду експертами та оновлення за потреби.

Адаптація настанов може знадобитися за багатьох обставин. Ми пропонуємо всім зацікавленим сторонам, які бажають адаптувати рекомендації до своїх місцевих умов, використовувати таблиці EtD в онлайн-репозитарії та дотримуватися систематичного та прозорого процесу GRADE–Adaptation, Adoption, De Novo Development (GRADE–ADOLOPMENT), який підтримує прийняття, адаптацію та, за потреби, розробку нових настанов [36].

Реферативний огляд статті Rank M.A. et al. The Joint Task Force on Practice Parameters GRADE guidelines for the medical management of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. The Journal of Allergy and Clinical Immunology. V. 151, N. 2, Feb 2023.

Підготувала **Дарина Павленко**

Повну версію дивіться: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674922014841>

#### Умови, важливі для спільного прийняття рішень

#### Панель 2

##### 1. ІНКС [8]

**Клінічні результати** (порівняння різних засобів: стент, спрей, промивання, СДВ, краплі, небулайзер, ін'єкція проти плацебо)

- Полоскання та СДВ поліпшують якість життя.
- Спреї, СДВ і стент поліпшують симптоми.
- Стент, спрей, СДВ, краплі поліпшують нюх.
- Спреї, СДВ і стент можуть зменшувати потребу в хірургічному втручанні.

##### Побічні ефекти

- Не відрізняються від плацебо.

**Додаткові питання:** спрей відпускається без рецепта, і більшість може його собі дозволити.

##### 2. Імунобіологічні препарати [9]

**Клінічні результати** (порівняння бенралузімабу, дупілумабу, меполізумабу, омалізумабу з плацебо)

- Якість життя: дупілумаб > омалізумаб > меполізумаб > бенралузімаб.
- Симптоми: дупілумаб > омалізумаб > меполізумаб.
- Відчуття запаху: дупілумаб > меполізумаб > омалізумаб > бенралузімаб.
- Зменшення потреби в пероральних кортикостероїдах (ОКС): дупілумаб > меполізумаб > бенралузімаб.
- Зменшення потреби в оперативному втручанні: дупілумаб > меполізумаб > омалізумаб.

##### Побічні ефекти

- Не відрізняються від плацебо.

**Додаткові питання:** дорогі, потребують тривалого застосування, не порівнюються з хірургічним втручанням і чи варто їх використовувати під час, до чи після операції. Можуть вважатися сприятливішими для тих, хто має інші супутні захворювання та лікувались імунобіологічними препаратами раніше.

##### 3. ТАПД у пацієнтів із АЕРД [9]

**Клінічні результати в порівнянні з плацебо**

- Поліпшують симптоми та якість життя.
- Не відрізняються від плацебо щодо відчуття запаху.
- Можуть не зменшити потребу в ОКС або операції.

##### Побічні ефекти

- Ризик кровотечі та побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту вищий, ніж у плацебо (на кожні 10 осіб, які отримували ТАПД, 1 матиме побічну подію, достатню для припинення лікування).

**Додаткові питання:** доступність, тривале лікування



# Керівництво Глобальної стратегії діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ

## Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD, перегляд 2023 року

Наразі хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), як і прогнозували, уже є однією з трьох основних причин смерті в усьому світі, причому 90% цих смертей – у країнах із низьким і середнім рівнем доходу [1, 2]. 2012 року від ХОЗЛ померло понад 3 млн світової популяції, що становить 6% усіх смертей у світі. ХОЗЛ є значною проблемою для охорони здоров'я, однак ця хвороба піддається лікуванню та профілактиці. ХОЗЛ є основною причиною хронічної захворюваності та смертності в усьому світі; багато людей хворіють роками і передчасно помирають через ХОЗЛ або його ускладнення. Тягар, зумовлений ХОЗЛ, за прогнозами, упродовж наступних десятиліть збільшуватиметься внаслідок тривалого впливу факторів ризику розвитку ХОЗЛ і старіння населення [3]. Метою Глобальної стратегії діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ (редакція 2023 року) є надання неупередженого огляду поточних доказових даних щодо оцінки, діагностики та лікування пацієнтів із ХОЗЛ, що може допомогти клініцисту. Обговорення ХОЗЛ та його лікування, рівні доказів і конкретні цитати з наукової літератури наведені в оригіналі документа, що доступний на сайті [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).

### Визначення та загальні положення

У новій редакції GOLD 2023 було запропоновано нове визначення ХОЗЛ.

Хронічне обструктивне захворювання легень – гетерогенний стан легень, що характеризується хронічними респіраторними симптомами (задишка, кашель, виділення мокротиння, загострення) внаслідок патологічних змін дихальних шляхів (бронхіт, бронхіоліт) і/або альвеол (емфізема), що спричиняють перистувальну, часто прогресувальну обструкцію повітряного потоку [1].

### Чинники та фактори ризику ХОЗЛ

- ХОЗЛ є результатом взаємодії генів (gene, G) із середовищем (environment, E), яка відбувається протягом життя (lifetime, T) людини (GETomics) і може призводити до ушкодження легень і/або порушення їх нормального розвитку / процесу старіння.
- Основним фактором довкілля, що призводить до ХОЗЛ, є куріння тютюну та вдихання токсичних часточок, побутових газів, забрудненого атмосферного повітря, зумовити захворювання також можуть інші екологічні та індивідуальні фактори з боку організму людини (у тому числі аномалії розвитку легень, прискорені процеси їх старіння).
- Найважливішим (хоча й досить рідкісним) генетичним фактором ризику розвитку ХОЗЛ, що його було виявлено на сьогодні, є мутації в гені SERPINA1, який призводить до дефіциту  $\alpha$ -1-антитрипсину. Є також низка інших генетичних факторів, асоційованих із порушенням функції легень і ризиком розвитку ХОЗЛ, але масштаб їх індивідуального впливу незначний.

### Критерії діагнозу і клінічні симптоми ХОЗЛ

#### Діагностика

Діагноз ХОЗЛ потрібно припускати в будь-якого пацієнта із задишкою, хронічним кашлем або продукцією мокротиння і/або наявністю факторів ризику розвитку захворювання в анамнезі (табл. 1), але обов'язковою для встановлення діагнозу ХОЗЛ є спірометрія з форсованим видихом, що після застосування бронходилататора

демонструє відношення об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду до функціональної життєвої ємності легень (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ) <0,70% [4].

#### Симптоми ХОЗЛ

Хронічна задишка є найхарактернішим симптомом ХОЗЛ. Кашель із виділенням мокротиння зазвичай спостерігають у 30% пацієнтів. Ці симптоми можуть варіювати щодня [5] і передувати розвитку бронхіальної обструкції за багато років. Особи з такими симптомами, зокрема за наявності факторів ризику ХОЗЛ, обов'язково мають бути обстежені щодо виявлення причин цих симптомів. Бронхіальна обструкція може розвиватися як без хронічної задишки і/або кашлю і виділення мокротиння, так і навпаки [6]. Хоча ХОЗЛ переважно визначається як бронхіальна обструкція, у лікарській практиці зазвичай саме вплив симптомів на функціональні можливості пацієнта спонукає його звернутися по медичну допомогу.

#### Хронічний кашель

Хронічний кашель часто є першим симптомом ХОЗЛ, але пацієнти зазвичай не вважають його очікуваним наслідком куріння і/або негативного впливу навколишнього середовища. Спочатку кашель може бути періодичним, але згодом починає турбувати щодня і часто протягом дня. Хронічний кашель у разі ХОЗЛ може бути як продуктивним, так і непродуктивним [7]. У деяких випадках значна бронхіальна обструкція може розвиватися без симптому кашлю. Інші причини хронічного кашлю наведені в таблиці 2. У пацієнтів із тяжким перебігом ХОЗЛ під час кашлю можуть виникати синкопальні стани через швидке підвищення внутрішньогрудого тиску у разі тривалих нападів кашлю. Останні навіть можуть спричинити переломи ребер, які іноді є безсимптомними.

#### Продукція мокротиння

У пацієнтів із ХОЗЛ під час кашлю зазвичай виділяється невелика кількість в'язкого мокротиння. Класичним визначенням хронічного бронхіту є регулярна продукція мокротиння упродовж  $\geq 3$  місяців протягом 2 років поспіль (за відсутності будь-яких інших чинників, які б могли пояснити цей симптом) [8], хоча це визначення є дещо довільним і таким, яке не відображає всіх нюансів виділення мокротиння в разі ХОЗЛ (детальніше – в основному документі GOLD2023, Розділ 1). Продукцію мокротиння зазвичай важко оцінити об'єктивно, оскільки

пацієнти можуть його радше ковтати, ніж відхаркувати, звичка, яка значуще залежить від культурних і статевих відмінностей. Крім того, виділення мокротиння може бути інтермітуючим, з періодами загострення і ремісії [9]. Пацієнти, в яких виділяється велика кількість мокротиння, можуть страждати на бронхоектатичну хворобу [10, 11]. Наявність гнійного мокротиння є результатом збільшення вмісту медіаторів запалення [12, 13], це може вказувати на початок бактеріального загострення, хоча зв'язок є досить слабким [13, 14].

#### Хрипи та відчуття стиснення в грудях

Хрипи на вдиху і/або видиху, відчуття стиснення в грудях є симптомами, які можуть варіювати як щоденно, так і протягом дня. Крім того, під час аускультатії на вдиху або видиху вислуховують розсіяні хрипи. Відчуття стиснення в грудній клітці, як правило, розвивається внаслідок фізичного навантаження, не має чіткої локалізації, має м'язовий характер і може виникати внаслідок ізометричного скорочення міжреберних м'язів. Відсутність хрипів або стиснення в грудній клітці не виключає діагнозу ХОЗЛ, як і наявність цих симптомів не є підтвердженням астми.

#### Слабкість

Слабкість – це суб'єктивне відчуття втоми або виснаження і є одним із найпоширеніших і тривожних симптомів, що їх відчувають пацієнти з ХОЗЛ [15]. Вони описують слабкість як відчуття «загальної втоми» або «вичерпаної енергії» [16, 17]. Втома впливає на повсякденну активність пацієнта та якість його життя.

#### Додаткові клінічні ознаки на тлі тяжкого перебігу ХОЗЛ

Втрата ваги та м'язової маси, анорексія – поширені ознаки в пацієнтів із тяжким і дуже тяжким ХОЗЛ [18–20]. Зазначені симптоми мають прогностичне значення [21, 22], а також можуть бути ознакою інших захворювань, таких як туберкульоз або рак легень, тому в таких осіб треба завжди проводити дообстеження. Набряк щиколоток може вказувати на наявність у пацієнта легеневого серця. Такі симптоми, як депресія і/або тривога, потребують особливої уваги під час збору анамнезу хвороби, оскільки вони є доволі поширеними в пацієнтів із ХОЗЛ [23] і асоціюються з погіршенням стану здоров'я, підвищеним ризиком загострень і екстреною госпіталізацією та потребують лікування [24].

#### Диференційний діагноз ХОЗЛ

У деяких пацієнтів із ХОЗЛ дуже важко чітко відрізнити симптоми від таких у разі астми навіть за допомогою сучасних методів візуалізації та низки функціональних тестів, оскільки обидва захворювання мають спільні риси та клінічні прояви [25]. Більшість інших потенційних

Критерій	Характеристика
Задишка, яка:	- прогресує впродовж тривалого часу; - посилюється під час фізичного навантаження; - постійна
Рекурентний візінг	
Хронічний кашель	Може бути інтермітуючим або непродуктивним
Рецидивні інфекції нижніх дихальних шляхів	
Фактори ризику в анамнезі	Куріння тютюну (у тому числі популярні види речовин для куріння). Дим, що утворюється під час приготування їжі та опалення приміщень. Промисловий пил, пари, дим, газу та інші хімічні речовини. Індивідуальні фактори (у тому числі генетичні, вроджені аномалії та порушення розвитку, низька маса тіла під час народження, недоношеність, респіраторні інфекції в дитячому віці тощо)
<b>Розгляньте ймовірність діагнозу ХОЗЛ і проведіть спірометрію за наявності будь-якого з цих критеріїв.</b> Зазначені критерії не є діагнозом самі по собі, проте наявність кількох ключових підвищує ймовірність діагнозу ХОЗЛ; у будь-якому разі необхідна спірометрія для точного встановлення діагнозу.	

Внутрішньогрудні	Позагрудні
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Бронхіальна астма (БА)</li> <li>• Рак легень</li> <li>• Туберкульоз</li> <li>• Бронхоектази</li> <li>• Лівошлуночкова серцева недостатність</li> <li>• Інтерстиціальне захворювання легень</li> <li>• Муковісцидоз</li> <li>• Ідіопатичний кашель</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хронічний алергічний риніт</li> <li>• Синдром постаназального затікання (СПНЗ)</li> <li>• Синдром кашлю верхніх дихальних шляхів (СКВДШ)</li> <li>• Гастроєзофагеальний рефлюкс</li> <li>• Медикаментозні чинники (зокрема, застосування препаратів іАПФ)</li> </ul>
<b>Примітка.</b> іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту.	



Таблиця 3. Диференційна діагностика ХОЗЛ

Діагноз	Характерні ознаки
ХОЗЛ	Повільно прогресувальні симптоми. Куріння тютюну або вплив інших факторів ризику в анамнезі
БА	Варіабельність бронхіальної обструкції. Симптоми значно варіюють із дня в день. Ранній дебют (часто в дитячому віці). Симптоми погіршуються вночі / рано вранці. В анамнезі – алергія, риніт і/або atopічний дерматит. Часто спостерігається в дитячому віці. Сімейний анамнез астми
Застійна серцева недостатність	Збільшення розмірів серця на рентгенограмі органів грудної клітки (ОГК), набряк легень. Дослідження легеневої функції вказує на рестриктивні, а не обструктивні зміни
Бронхоектази	Велика кількість гнійного мокротиння. Зазвичай асоційовані з бактеріальними інфекціями. За даними рентгенограми ОГК та комп'ютерної томографії високої роздільної здатності (КТВРЗ) спостерігають бронхіальну дилатацію
Туберкульоз	Початок у будь-якому віці. На рентгенограмі ОГК виявляють легеневі інфільтрати. Мікробіологічне підтвердження. Висока захворюваність на туберкульоз у регіоні
Облітеруючий бронхіоліт	Може спостерігатися в дітей. Спостерігається після пересадки легень або кісткового мозку. За даними КТВРЗ на видиху виявляють ділянки зниженої щільності
Дифузний панбронхіоліт	Здебільшого спостерігається в представників азійської раси. Більшість пацієнтів – чоловіки, некурці. Майже всі пацієнти мають хронічний синусит. На рентгенографії ОГК та КТВРЗ виявляють дифузні невеликого розміру центрилобулярні вузлові затемнення і гіперінфляцію

**Примітка.** Зазначені ознаки зазвичай притаманні відповідним захворюванням, але не є обов'язковими. Наприклад, в особи, яка ніколи не курила, може розвинути ХОЗЛ (особливо в країнах із невисоким рівнем доходів, де інші чинники ризику можуть бути важливішими, ніж куріння тютюну).

симптомів і діагнозів, з якими необхідно проводити диференційну діагностику ХОЗЛ, наведено в таблиці 3.

### Оцінка тяжкості ХОЗЛ

Коли діагноз ХОЗЛ підтверджено даними спірометрії, для того щоб рекомендувати відповідну терапію і досягти цілей лікування, необхідно оцінити такі чотири фундаментальні аспекти:

- тяжкість обмеження повітряного потоку;
- природа та вираженість поточних симптомів у пацієнта;
- попередній анамнез помірних і тяжких загострень;
- наявність і вид супутніх захворювань (мультиморбідність).

### Оцінка тяжкості бронхіальної обструкції

За наявності співвідношення  $ОФВ_1/ФЖЄЛ < 0,7$ , оцінка тяжкості обмеження повітряного потоку в разі ХОЗЛ (зверніть увагу, що вона може відрізнятися від тяжкості самого захворювання) базується на значенні  $ОФВ_1$  після застосування бронхолітика, постбронхолітичного  $ОФВ_1$

Таблиця 4. Класифікація вираженості обмеження повітряного потоку в разі ХОЗЛ за GOLD (заснована на показнику  $ОФВ_1$  після застосування бронходилататора; якщо  $ОФВ_1/ФЖЄЛ < 0,7$ )

Ступінь тяжкості за GOLD	Значення $ОФВ_1$
GOLD1 Легкий	$ОФВ_1 \geq 80\%$ від прогнозованого значення
GOLD2 Помірний	$50\% \geq ОФВ_1 < 80\%$ від прогнозованого значення
GOLD3 Тяжкий	$30\% \geq ОФВ_1 < 50\%$ від прогнозованого значення
GOLD4 Дуже тяжкий	$ОФВ_1 < 30\%$ від прогнозованого значення

Таблиця 5. Опитувальник mMRC для визначення ступеня задишки (Необхідно відмітити лише 1 пункт, який вам підходить)

mMRC Ступінь 0	Я маю задишку лише під час інтенсивних фізичних навантажень	<input type="checkbox"/>
mMRC Ступінь 1	Я маю утруднене дихання під час пришвидшення ходьби або руху під гору	<input type="checkbox"/>
mMRC Ступінь 2	Я ходжу і підіймаюся вгору повільніше, ніж люди мого віку, через задишку або мушу зроби ти зупинку, аби перепочити, коли йду у власному темпі	<input type="checkbox"/>
mMRC Ступінь 3	Я роблю вимушену зупинку через кожні 100 м ходьби або через декілька хвилин у разі підйому вгору	<input type="checkbox"/>
mMRC Ступінь 4	Через задишку я не виходжу з дому або задишка виникає навіть коли переодягаюсь	<input type="checkbox"/>

(% прогнозованого значення). Для спрощення, в таблиці 4 наведено ступені тяжкості ХОЗЛ залежно від спірометричних даних.

### Оцінка тяжкості симптомів

Оскільки кореляція між тяжкістю бронхіальної обструкції і симптомами, які демонструє пацієнт із ХОЗЛ, може бути доволі слабка [32, 33], формальну оцінку симптомів проводять згідно з даними Модифікованого опитувальника Ради медичних досліджень (modified Medical Research Council, mMRC) (табл. 5).

Для оцінки контролю симптомів застосовують також багатовимірні опитувальники. Оскільки наразі відомо, що окрім задишки ХОЗЛ також чинить багатовекторний

вплив на стан пацієнтів [38], тож саме з цієї причини рекомендовані такі багатовимірні опитувальники. Нижче наведено один із таких – опитувальник з оцінки ХОЗЛ (COPD Assessment Test (CAT<sup>TM</sup>), розроблений для використання в клінічній практиці. Це анкета з 8 пунктів, яка оцінює загальний стан здоров'я пацієнтів із ХОЗЛ (рис. 1).

### Комбінована початкова терапія ХОЗЛ

У 2011 р. GOLD запропонувала перейти від простої спірометричної системи класифікації тяжкості захворювання та, відповідно, лікування, до комбінованої стратегії, заснованої на оцінці тяжкості симптомів (за допомогою інструментів mMRC або CAT<sup>TM</sup>), тяжкості обмеження повітряного потоку (1-4 класи GOLD) і частоти попередніх загострень. Така класифікація була запропонована як керівництво щодо початку фармакологічного лікування. Головним кроком уперед, зробленим завдяки цій комбінованій стратегії оцінки тяжкості ХОЗЛ, було врахування інформації про стан пацієнтів, яку повідомляють самі пацієнти, і наголошувати на важливості профілактики загострень у процесі лікуванні ХОЗЛ. Початкова версія комбінованої оцінки тяжкості перебігу ХОЗЛ залежала як від тяжкості бронхіальної обструкції (GOLD, класи 1-4), так і від частоти попередніх загострень для оцінки ризику майбутніх загострень.

Тяжкість бронхіальної обструкції згодом було виключено з цієї комбінованої схеми оцінки через її низьку точність на індивідуальному рівні (порівняно з такою в рамках популяції) щодо прогнозування наслідків і прийняття рішень із лікування, а також як таку, що ускладнює використання класифікації клініцистами [33, 48-50].

Нині, у новій редакції 2023 року, GOLD пропонує подальшу еволюцію комбінованого інструменту оцінки ХОЗЛ за ABCD, який визнає клінічну значимість загострень незалежно від рівня симптомів у пацієнта (рис. 2). 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. Ми визнаємо, що цю пропозицію доведеться прийняти і вона має бути підтверджена відповідними клінічними дослідженнями.

У кожному ствердженні відмітьте пункт, який найточніше описує ваш поточний стан. Ви можете обрати лише один пункт.

Приклад: «Я дуже радісний»	1 <input checked="" type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/>	«Я дуже сумний»	оцінка
Я ніколи не кашляю	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/>	У мене постійний кашель	
У мене немає мокротиння	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/>	У мене велика кількість мокротиння	
У мене немає відчуття стиснення грудної клітки	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/>	У мене відчуття, що моя грудна клітка стиснута	
У мене немає задишки під час ходьби під гору або підйому сходами на один проліт	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/>	Я відчуваю сильну задишку під час ходьби під гору або підйому сходами на один проліт	
Я можу без обмежень виконувати хатню роботу	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/>	Я маю великі обмеження під час виконання хатньої роботи	
Я можу впевнено виходити з дому, незважаючи на стан моїх легень	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/>	Я не можу впевнено виходити з дому через стан моїх легень	
Я добре сплю	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/>	Я погано сплю через хворобу легень	
Я сповнений сил	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/>	Я геть знесилений	
			Загальна оцінка: <input type="checkbox"/>

Рис. 1. Опитувальник з оцінки ХОЗЛ CAT<sup>TM</sup> (Jones et al., ERJ 2009)

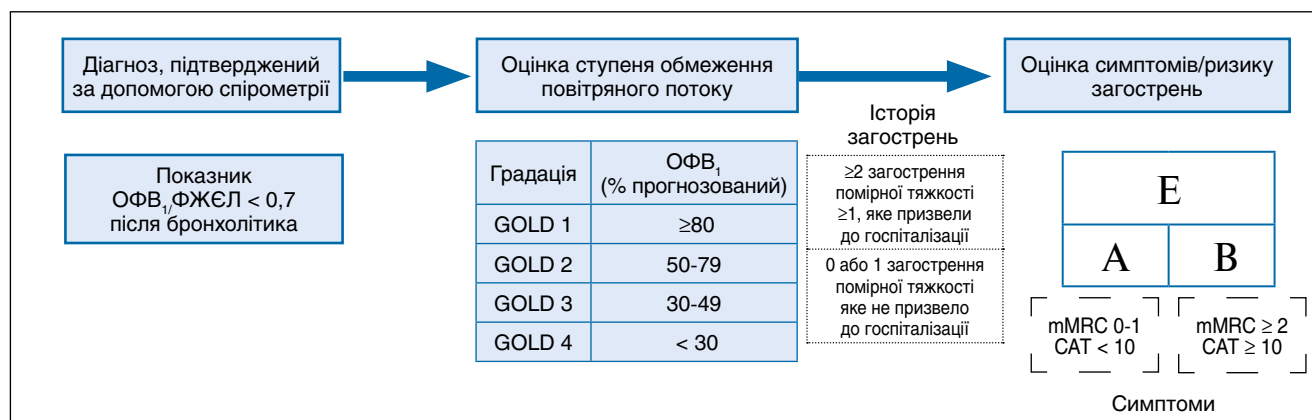


Рис. 2. Метод оцінки тяжкості ХОЗЛ за ABE GOLD 2023

Продовження на стор. 20.



# Керівництво Глобальної стратегії діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ

Продовження. Початок на стор. 18.

## Фармакологічна терапія стабільного ХОЗЛ

Ціллю фармакологічної терапії пацієнтів із ХОЗЛ є зменшення симптомів захворювання, зменшення ризику та тяжкості загострень, поліпшення загального стану здоров'я, підвищення толерантності до фізичних навантажень, а також виживаності.

Результати окремих клінічних випробувань щодо того, що фармакологічна терапія здатна сповільнювати швидкість зниження ОФВ<sub>1</sub> у разі ХОЗЛ, не були достатньо переконливими [54–58]. Однак систематичний огляд, що поєднує дані 9 досліджень, продемонстрував, що, на відміну від плацебо, у групах активного лікування ХОЗЛ відбувалося зменшення швидкості зниження ОФВ<sub>1</sub> на 5,0 мл/рік [59]. Різниця цього показника між групами лікування, що використовували бронходилататори тривалої дії, і групами плацебо, становила 4,9 мл/рік, а різниця між групами

лікування, що застосовували інгаляційний кортикостероїд (ІКС), і групами плацебо становила 7,3 мл/рік.

Отже, звичайно, необхідно знати про потенційну користь фармакологічної терапії ХОЗЛ щодо зменшення зниження показників легеневої функції, але також необхідні подальші дослідження, щоб зрозуміти, в якій категорії пацієнтів вона буде найбільш ефективна.

Вибір класу препаратів для лікування ХОЗЛ залежить від деяких факторів – доступності і вартості ліків, балансу між ефективністю і побічними ефектами, до того ж будь-який режим лікування необхідно індивідуалізувати відповідно до тяжкості симптомів, рівня бронхіальної обструкції та тяжкості загострень.

## Алгоритми оцінки симптомів, початкового та подальшого фармакологічного лікування

Пропозицію щодо початкового фармакологічного лікування ХОЗЛ відповідно до індивідуальної оцінки симптомів і ризику загострення показано в рамках алгоритму

АВЕ на рисунку 3. Цей алгоритм є спробою надати клінічні рекомендації. Сьогодні немає доказів високої якості – таких як рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) – на підтвердження стратегії початкового фармакологічного лікування в пацієнтів із вперше виявленим ХОЗЛ.

Після призначення терапії її ефективність щодо досягнення основних цілей лікування ХОЗЛ має бути оцінена під час повторного огляду пацієнта, також необхідно активно виявляти будь-які перешкоди для успішного лікування (рис. 4). Після оцінки відповіді пацієнта на початкове фармакологічне лікування може знадобитися його корекція.

Окремий алгоритм надається для подальшого лікування ХОЗЛ, де менеджмент захворювання фокусується на двох ключових ознаках, які можна лікувати: стійкість задишки та поява загострень (рис. 5). Ці подальші рекомендації сформульовані для полегшення ведення пацієнтів, які вже приймають підтримувальну терапію, незалежно від того, як давно – невдовзі після призначення початкового лікування чи протягом років спостереження. Ці рекомендації засновані на даних клінічних випробувань і такого показника, як рівень еозинофілів у крові, як біомаркера доцільності використання ІКС для профілактики загострення ХОЗЛ.

## Початкове фармакологічне лікування

Швидкодіючі бронхолітики короткої дії мають бути призначені всім пацієнтам із ХОЗЛ для швидкого усунення симптомів.

### Група А

- Усім пацієнтам групи А треба пропонувати бронхолітичну терапію, з огляду на її вплив на задишку. Це може бути бронхолітик короткої або тривалої дії. За наявності та доступності перевагу віддають бронходилататору тривалої дії, за винятком пацієнтів із дуже нерегулярною задишкою.

- Якщо було зафіксовано терапевтичний ефект, варто дотримуватися такого лікування і надалі.

### Група В

- Терапію потрібно розпочинати з комбінації БАТД+МАТД. У рамках РКД було показано, що в пацієнтів із ≤1 помірним загостренням упродовж року перед дослідженням та САТ™ ≥10 комбінація БАТД+МАТД перевершує монотерапію МАТД за кількома кінцевими точками [126]. Таким чином, за умови відсутності проблем щодо доступності, вартості та побічних ефектів комбінація БАТД+МАТД є рекомендованим початковим вибором лікування.

- Якщо комбінацію БАТД+МАТД вважають непринятною, жодних доказів щодо переваг одного класу бронходилататорів тривалої дії над іншим (БАТД чи МАТД) для початкового усунення симптомів у пацієнтів групи В немає. Пацієнт може обрати бронхолітик, з огляду на власні вподобання і ефективність.

- Пацієнти групи В, імовірно, матимуть супутні захворювання, які можуть посилювати симптоми та впливати на подальший прогноз, отже, необхідно виявляти і вчасно лікувати коморбідність відповідно до певних національних та міжнародних настанов [254, 255].

### Група Е

- Кокранівський систематичний огляд і мережевий метааналіз, у рамках якого порівнювали подвійну комбіновану терапію проти монотерапії бронходилататорами тривалої дії, продемонстрував, що застосування комбінації БАТД+МАТД сприяє зменшенню загострень ХОЗЛ [256]. Таким чином, за умови відсутності проблем щодо доступності, вартості та побічних ефектів комбінація БАТД+МАТД є переважною. Отже, БАТД+МАТД є кращим вибором для початкової терапії в пацієнтів групи Е.

- Застосування комбінації БАТД+ІКС при ХОЗЛ не заохочується. Якщо є показання для призначення ІКС, то це має бути комбінація БАТД+МАТД+ІКС. Як показують дослідження, ефективність цієї комбінації перевершує таку в БАТД+ІКС і є кращим вибором [133, 204].

- Розгляньте можливість призначення комбінації БАТД+МАТД+ІКС у пацієнтів групи Е, якщо рівень еозинофілів у крові ≥300 кл./мкл (практична рекомендація). Як зазначено, ефективність ІКС щодо профілактики загострень корелює з рівнем еозинофілів у крові. Оскільки в літературі немає прямих даних щодо початку потрібної

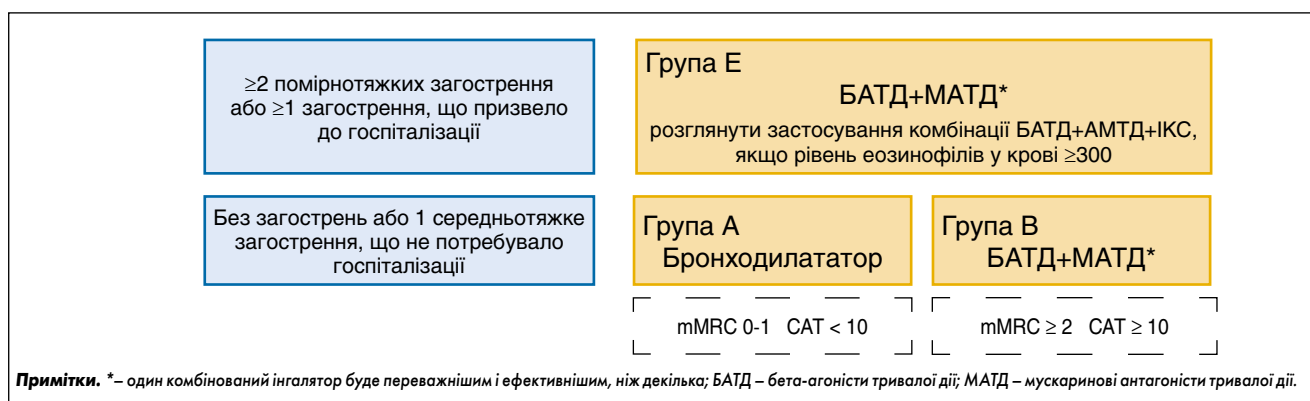


Рис. 3. Початкове фармакологічне лікування ХОЗЛ (GOLD 2023)

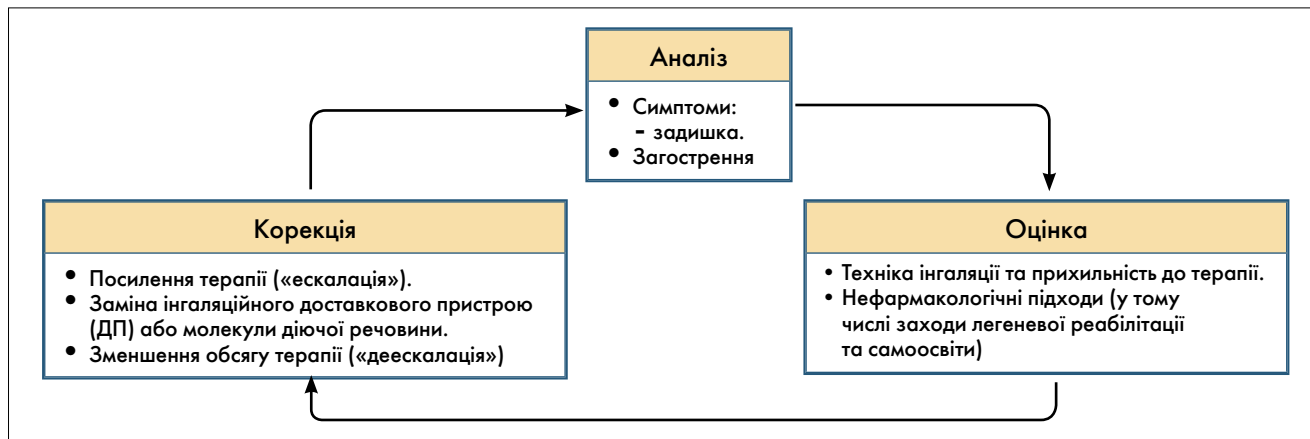


Рис. 4. Цикл ведення пацієнта з ХОЗЛ

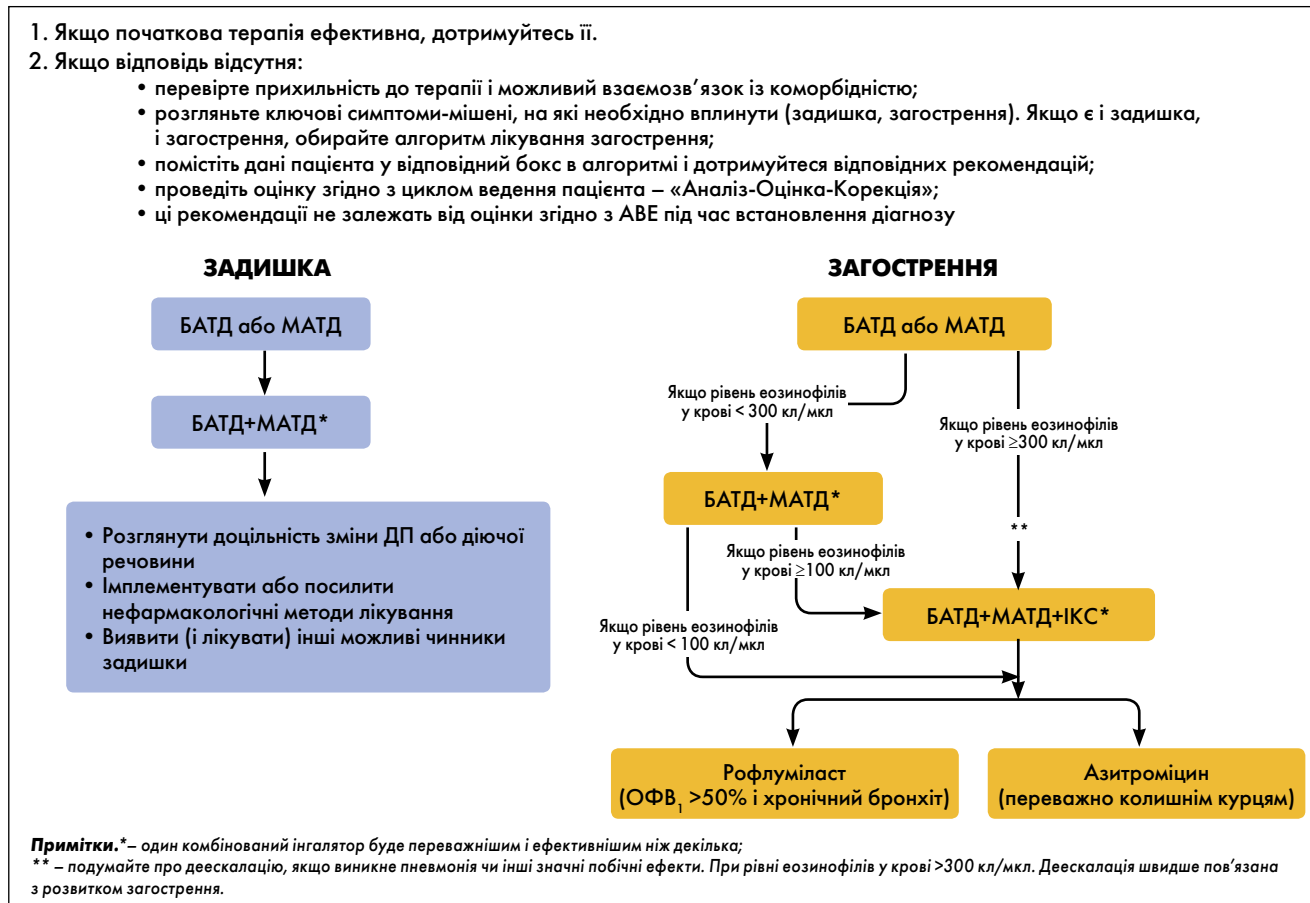


Рис. 5. Схема подальшої фармакологічної терапії ХОЗЛ (GOLD 2023)



терапії в пацієнтів із уперше діагностованим ХОЗЛ, ми вважаємо, що для пацієнтів із високим рівнем еозинофілів  $\geq 300$  кл./мкл потрібна терапія є обґрунтованою.

• Якщо пацієнти з ХОЗЛ мають супутню астму, їх треба лікувати, як пацієнтів з астмою. За таких обставин призначення ІКС є обов'язковим.

### Подальше фармакологічне лікування

Алгоритм подальшого фармакологічного лікування (див. рис. 5) можна застосувати до будь-якого пацієнта, який вже отримує підтримувальну терапію незалежно від групи GOLD, що їх було виділено в рамках призначення початкової терапії. Необхідно орієнтуватися передусім на такі симптоми, як задишка / обмеження активності, які потрібно контролювати в кожного пацієнта, щоб запобігти подальшим загостренням. Якщо зміна лікування вважається необхідною, виберіть відповідний алгоритм для задишки (лівий стовпчик на рисунку) або загострень (правий стовпчик на рисунку); алгоритм загострення також необхідно обирати для пацієнтів, які потребують зміни в лікуванні як задишки, так і загострення.

Подальше фармакологічне лікування має керуватися вже відомими принципами – спочатку **Аналіз** та **Оцінка**, а потім **Корекція**:

- **Аналіз:** оцінити симптоми (задишка) та ризик загострення (анамнез, рівень еозинофілів у крові).
- **Оцінка:** оцінити техніку інгаляції та прихильність до терапії, а також можливу роль немедикаментозних підходів лікування.
- **Корекція:** відкоригувати – ескалація або деескалація фармакотерапії. Заміна інгаляційного ДП або молекули діючої речовини в межах одного класу препаратів (наприклад, використання іншого БАТД). Будь-яка зміна в складі терапії потребує подальшої оцінки клінічної відповіді, у тому числі моніторингу можливих побічних ефектів.

### Задишка

- Для пацієнтів зі стійкою задишкою або обмеженням фізичної активності, які використовують монотерапію бронходилаторами [257], рекомендовано застосування комбінації двох бронхолітиків тривалої дії.
- Якщо додавання другого бронходилатора тривалої дії не покращує симптоми, пропонується розглянути заміну або інгаляційного ДП, або молекули діючої речовини.
- На всіх стадіях, якщо має місце задишка, спричинена іншими чинниками окрім ХОЗЛ, необхідно проведення діагностичних заходів щодо виявлення її причин та відповідне лікування. У разі неадекватної відповіді на належним чином призначене лікування серед причин потрібно розглядати неправильну техніку інгаляції і недостатню прихильність до лікування.

### Загострення

- Пацієнтам із персистуючими загостреннями ХОЗЛ, які отримують монотерапію бронходилатором, рекомендовано посилення терапії у вигляді комбінації БАТД+МАТД.
- Визначення рівня еозинофілів у крові може виявити пацієнтів, які з більшою ймовірністю дадуть позитивну терапевтичну відповідь на призначення ІКС. Для пацієнтів, в яких розвиваються загострення на тлі монотерапії БАТД, та кількістю еозинофілів у крові  $\geq 300$  кл./мкл, можна розглянути ескалацію терапії до потрібної комбінації – БАТД+МАТД+ІКС [133].
- Пацієнтам, в яких розвиваються подальші загострення під час терапії комбінацією БАТД+МАТД, пропонується альтернативні шляхи. Рівень еозинофілів у крові  $< 100$  кл./мкл може бути маркером низької ймовірності сприятливої відповіді на застосування ІКС:
  - вдавання до ескалації щодо потрібної комбінації БАТД+МАТД+ІКС. Позитивна терапевтична відповідь після додавання до комбінації ІКС може спостерігатися за рівні еозинофілів у крові  $\geq 100$  кл./мкл, причому краща відповідь на ІКС корелює з вищим рівнем еозинофілів у крові.
  - Якщо пацієнти, які отримували лікування комбінацією БАТД+МАТД+ІКС (або ті, у кого рівень еозинофілів у крові  $< 100$  кл./мкл), усе ще мають загострення, необхідно розглянути такі варіанти:
    - додати рофлуміласт. Цю опцію можна розглянути в пацієнтів з ОФВ<sub>1</sub>  $< 50\%$  від прогнозованого та з хронічним бронхітом [212], особливо якщо вони пережили принаймні одну госпіталізацію з приводу загострення ХОЗЛ упродовж останнього року [213, 258];
    - додати макролід. Є найкраща доступна доказова база щодо ефективності застосування азитроміцину, особливо в пацієнтів, які нині не є курцями [214, 223]. Під час прийняття рішення щодо призначення азитроміцину

Група препаратів	Коментар, доказовість
Аугментація альфа-1-антитрипсину	Внутрішньовенна аугментаційна терапія може уповільнити прогресування емфіземи (Рівень доказовості В)
Протикашльові засоби	Немає переконливих доказів щодо переваг від застосування протикашльових засобів (Рівень доказовості С)
Вазодилатори	Застосування вазодилаторів не поліпшує прогноз і може погіршувати оксигенацію (Рівень доказовості В)

Група пацієнтів	Напрямок	Рекомендація	Залежно від локальних протоколів
A	Відмова від куріння (може охоплювати медикаментозне лікування)	Фізична активність	Вакцинація від грипу. Вакцинація проти пневмокока. Вакцинація проти кашлюка. Вакцинація проти COVID-19. Вакцинація проти оперізувального лишая
B і E	Відмова від куріння (може охоплювати медикаментозне лікування). Пульмонологічна реабілітація	Фізична активність	Вакцинація від грипу. Вакцинація проти пневмокока. Вакцинація проти кашлюка. Вакцинація проти COVID-19. Вакцинація проти оперізувального лишая

**Примітка.** \* – Може охоплювати медикаментозні рекомендації.

необхідно враховувати проблему і наслідки розвитку антибіотикорезистентності;

- розглянути можливість відміни ІКС у разі розвитку пневмонії або інших значущих побічних ефектів. Якщо рівень еозинофілів у крові  $\geq 300$  кл./мкл, деескалація, швидше за все, буде асоційована з розвитком загострень [162, 163]. Ретельно оцініть дозу ІКС, що використовується, для зменшення потенційної побічної дії ІКС, яка розвивається радше за умови застосування вищих доз.

### Пацієнти, що отримують комбінацію БАТД+ІКС

• Якщо пацієнт із ХОЗЛ і без ознак астми з будь-якої причини отримувал лікування комбінацією БАТД+ІКС і захворювання добре контролювалося з огляду на симптоми і загострення, продовження такої терапії – БАТД+ІКС – буде засобом вибору. Проте, якщо пацієнт має: а) подальші загострення, необхідна ескалація лікування, а саме – перехід на потрібну комбінацію БАТД+МАТД+ІКС; б) виражені основні симптоми – потрібно розглянути перехід на комбінацію БАТД+МАТД.

### Інше фармакологічне лікування

Інше фармакологічне лікування ХОЗЛ представлено в таблиці 6.

### Нефармакологічне лікування стабільного ХОЗЛ

Немедикаментозне лікування доповнює фармакологічне та має бути частиною комплексної терапії ХОЗЛ.

Після встановлення діагнозу ХОЗЛ пацієнт має отримати всю подальшу інформацію про свій стан. Лікарі мають наголошувати на важливості середовища, вільного від тютюнового диму, прихильності до призначеної терапії, впевнитися правильності і контролювати техніку інгаляції під час застосування інгаляційних препаратів, усіляко сприяти фізичній активності, призначати щеплення та направляти пацієнтів на пульмонологічну реабілітацію.

Деякі відповідні немедикаментозні заходи узагальнені в таблиці 7.

### Лікування загострень ХОЗЛ – ключові положення

- Загострення ХОЗЛ визначається як подія, що характеризується задишкою і/або кашлем з виділенням мокротиння, які погіршуються протягом  $< 14$  днів. Загострення ХОЗЛ часто асоціюється з посиленням системного і локального запального процесу, що його спричиняє інфекція дихальних шляхів, поліюанти або інші негативні впливи не легені.
- Оскільки симптоми загострення ХОЗЛ не є специфічними, необхідно проводити диференційну діагностику, у рамках якої необхідно розглядати, зокрема, такі стани, як пневмонія, застійна серцева недостатність, емболія легеневої артерії.
- Метою лікування загострень ХОЗЛ є мінімізація негативного впливу поточного загострення та запобігання подальшим таким подіям.
- Як початковий бронхолітик в лікуванні загострення ХОЗЛ рекомендовано застосування БАКД з/без антихолінергічних засобів короткої дії.
- Підтримувальна терапія БАТД має бути розпочата якнайшвидше. У пацієнтів із частими загостреннями

і підвищеним рівнем еозинофілів у крові до комбінації двох бронходилаторів необхідно розглянути доцільність додавання ІКС.

- У пацієнтів із тяжким загостренням призначення системних кортикостероїдів може покращити функцію легень (ОФВ<sub>1</sub>), оксигенацію та скоротити час відновлення, у тому числі зменшити тривалість госпіталізації. Тривалість терапії зазвичай не має перевищувати 5 днів.
- Антибіотики, за наявності показань, можуть пришвидшити одужання, знизити ризик розвитку раннього рецидиву, неефективності лікування та скоротити строк госпіталізації. Тривалість терапії має становити 5 днів.
- Метилксантини не рекомендуються через часті побічні ефекти.
- Неінвазивна механічна вентиляція має бути першим методом вентиляції у хворих на ХОЗЛ із гострою дихальною недостатністю, які не мають абсолютних протипоказань, оскільки вона покращує газообмін, полегшує дихання і зменшує потребу в інтубації, скорочує тривалість госпіталізації та поліпшує виживаність пацієнтів.
- Тривалість реабілітації після загострення може бути різною, 4-6 тиж, при цьому деяким пацієнтам так і не вдається повернутися до функціонального стану, який передував загостренню. Після загострення необхідно вжити відповідних заходів для подальшої профілактики загострень.

### ХОЗЛ і COVID-19 – ключові положення

- Особам із ХОЗЛ, в яких з'являються або прогресують респіраторні симптоми, лихоманка і/або будь-які інші прояви, що можуть бути асоційовані з COVID-19, навіть якщо вони мають легкий перебіг, необхідно провести тестування і виключити факт зараження SARS-CoV-2.
- Пацієнти мають продовжувати приймати раніше призначені пероральні та інгаляційні респіраторні препарати для лікування ХОЗЛ.
- Під час періодів широкої поширеності COVID-19 у спільноті спірометрія слід проводити обмежено і тільки в пацієнтів, які потребують термінових або вкрай необхідних досліджень щодо діагностики ХОЗЛ і/або для оцінки стану функції легень перед проведенням інтервенційних процедур або операції.
- Фізичне дистанціювання, захист або «укриття на місці» (sheltering-in-place), які стали поширеними під час пандемії, не мають призводити до соціальної ізоляції та відмови від активності. Пацієнтам потрібно підтримувати зв'язок зі своїми друзями та родиною телекомунікаційно і залишатися фізично активними. Пацієнти також мають подбати про те, щоб забезпечити себе необхідними ліками.
- Треба заохочувати пацієнтів використовувати авторитетні ресурси для отримання медичної інформації щодо COVID-19 та його лікування.
- Пацієнту з ХОЗЛ необхідно надати відповідні рекомендації щодо дистанційного спостереження (телефоном/віртуального/онлайн) та роздрукований план дій.

Список літератури – у редакції.

Реферативний огляд Pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention (2023 REPORT).

Підготувала **Анна Артюх**

Повну версію дивіться: <https://goldcopd.org/>

**Пріоритети в розвитку Програми замісної підтримувальної терапії на 2024–2026 роки**

Незважаючи на складні умови, пов'язані з повномасштабним вторгненням росії в Україну у 2022 р., минулого року Україні вдалося значно розширити програму замісної підтримувальної терапії (ЗПТ) і виконати цілі більш ніж на 100% від встановлених. Це стало можливим завдяки неймовірним зусиллям лікарів і партнерів, які забезпечують безперервність лікування в усіх закладах охорони здоров'я, за винятком періоду тимчасової окупації. Про це повідомила **Ірина Іванчук, начальниця відділу управління та протидії вірусним гепатитам та опіоїдної залежності Центру громадського здоров'я (ЦГЗ)**, коментуючи участь фахівців ЦГЗ у національному діалозі представників України і Глобального фонду для боротьби з ВІЛ та туберкульозом (ТБ), який відбувся в Польщі.

Вона зауважила, що цей захід дасть можливість українським державним органам, громадським організаціям і міжнародним партнерам сформулювати грантову заявку, виходячи з потреб лікування ВІЛ і ТБ в Україні.

Одним із головних напрямів, які обговорюються, є подальші плани щодо розвитку програми замісної підтримувальної терапії. Планування та визначення пріоритетів здійснюється в співпраці з представниками спільнот осіб, які вживають наркотики.

У ході проведення стратегічного діалогу було виділено **пріоритети в розвитку програми ЗПТ на 2024–2026 роки**:

1. Посилення системи моніторингу й оцінки якості послуг ЗПТ шляхом впровадження медичної інформаційної системи – єдиного реєстру пацієнтів.
2. Удосконалення нормативно-правової бази для усунення бар'єрів до отримання послуг ЗПТ. Завдяки цьому очікується спрощення підходів до встановлення діагнозу, усунення дискримінаційних положень, розширення територіального доступу до послуг через впровадження мобільних амбулаторій ЗПТ та телемедицини, а також розширення можливості видачі препаратів «на руки» на більший термін в регіонах, де відбуваються активні бойові дії, тощо.
3. Розширення програми та доступу до послуг ЗПТ через впровадження підходів телемедицини, урегулювання системи виписки рецептів на препарати ЗПТ, налагодження системи переадресації до програми ЗПТ, відкриття нових закладів охорони здоров'я та залучення сімейних лікарів до надання ЗПТ тощо.
4. Підтримання провайдерів послуг і підвищення рівня знань щодо ЗПТ та супутніх захворювань (ВІЛ, ТБ, вірусні гепатити, психічні розлади тощо). Впровадження заходів із запобігання професійному вигоранню медичних працівників, залучення до надання послуг ЗПТ.
5. Покращення якості послуг ЗПТ за напрямками: діагностика й лікування супутньої психічної патології (наявності одного або декількох захворювань, крім первинного); впровадження ефективних і доказових психосоціальних інтервенцій та інтервенцій, спрямованих на скорочення вживання алкоголю; діагностика й лікування інших супутніх захворювань, зокрема ВІЛ, ТБ, вірусних гепатитів; симптоматичне лікування побічних реакцій на препарати ЗПТ тощо.
6. Розробка та реалізація комплексного міжсекторального плану інформаційної і комунікаційної діяльності з протидії хибним уявленням щодо ЗПТ.

В умовах, коли значна частина витрат із Державного бюджету йде на фінансування ЗСУ, допомога партнерів, зокрема Глобального фонду, украї важлива для України для забезпечення безперервності надання послуг ЗПТ.

**Новітній препарат для лікування ЗПТ вже в Україні**

В Україні розпочато впровадження лікування пацієнтів ЗПТ новітньою формою бупренорфіну – препаратом *Buvidal*.

Першим препарат отримав Центр терапії залежностей «Соціотерапія» Вінницької обласної ради. Також препарат буде доставлено до решти закладів охорони здоров'я, що виявили готовність впроваджувати лікування новітньою формою бупренорфіну. До них входять 11 лікарень у 10 областях країни.

Препарат має лікарську форму розчину для ін'єкцій, що містить діючу речовину бупренорфін пролонгованої дії. **Лікування передбачає здійснення однієї ін'єкції на місяць замість щоденного прийому таблетованих препаратів.** Очікується, що така новітня форма препарату значно зменшить частоту відвідування пацієнтами закладів охорони здоров'я. Цей фактор особливо важливий в умовах воєнного стану, коли українці вимушені переміщатися в межах країни або мають труднощі з доступом до лікарень на щоденній основі. Дослідження показали, що препарат також має багато переваг для стабільних пацієнтів, а також тих, хто, навпаки, ще не досяг стабільного стану і кому складно керувати щоденним прийомом лікарських засобів. У рамках дослідження за участю 428 пацієнтів із залежністю від опіоїдів було виявлено, що *Buvidal* є ефективним у зниженні показника вживання. У згаданому дослідженні препарат порівнювали з сублінгвальними таблетками, що містять бупренорфін (таблетки, які легко розсмоктуються, швидко розчиняються практично без залишку) та інший лікарський засіб – налоксон, який використовують для запобігання неправильному застосуванню. Основний показник ефективності ґрунтувався на кількості зразків сечі з негативним результатом тестування на опіоїди. Протягом 25 тиж лікування 35% пацієнтів, які отримували *Buvidal*, мали негативний результат тестування сечі проти 28% пацієнтів, які приймали таблетки, що використовували для порівняння.

Попри те що препарат успішно застосовується зараз у багатьох економічно розвинених країнах, зокрема в ЄС, Сполученому Королівстві та Австралії, **в Україні *Buvidal* застосовуватиметься вперше.** Паралельно з впровадженням ЦГЗ протягом усього 2023 року проводитиме дослідження щодо ефективності лікування цим препаратом. Дані будуть використані для подальшого аналізу й вивчення доцільності застосування пролонгованої форми бупренорфіну в Україні на постійній основі.

Пацієнти в регіонах, де буде застосовано сучасний лікарський засіб, уже чекають на його впровадження.

Більше про сам препарат можна дізнатися на сайті ЦГЗ:

<https://phc.org.ua/news/odna-inekiya-na-misyac-zamist-schodennogo-priyomu-ukrainairimala-postavku-novitnogo>

# Анкета читача



Заповніть анкету та надішліть за адресою:

ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання»  
Вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

Вкажіть відомості, необхідні для отримання тематичного номера «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Прізвище, ім'я, по батькові .....

Спеціальність, місце роботи .....

Індекс .....

місто .....

село .....

район ..... область .....

вулиця ..... будинок .....

корпус ..... квартира .....

Телефон контактний: .....

E-mail: .....

\* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (ті пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис .....

## Здоров'я України

Анкету також можна заповнити тут:



## Для нас важливо знати вашу думку!

Чи сподобався вам тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»? .....

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1. ....

2. ....

3. ....

Які теми, на ваш погляд, варто розглянути у наступних номерах? .....

Публікації яких авторів вас цікавлять? .....

Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного номера «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»? .....

На яку тему? .....

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації? .....

Електронні версії усіх друкованих видань  
Видавничого дому «Здоров'я України»  
на одному сайті!

## Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](https://www.facebook.com/MedicnaGazetaZdorovaUkraini)



[t.me/HealthUAcom](https://t.me/HealthUAcom)



[@healthUAcom](https://twitter.com/healthUAcom)



# ВІСНИК

## online

щомісячний дайджест  
для лікарів



Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!

