



№ 2 (55)
2021 р.

15 000 примірників
Передплатний індекс 37631

Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

Пульмонологія

Алергологія

Риноларингологія



Доктор медичних наук,
професор
Валентина Чоп'юк

**Практичні аспекти
ведення пацієнтів
зі спадковим
ангіоневротичним
 набряком**

Читайте на сторінці **10**



Доктор медичних наук
Ярослав Дзюблик

**Муколітики-антиоксиданти:
час для розширення
показань?**

Читайте на сторінці **4**



Доктор медичних наук
Анастасія Бондаренко

**Рецидивний
ангіоневротичний набряк
у практиці алерголога:
особливості гістамінового
і брадикінінового набряків**

Читайте на сторінці **11**



Кандидат медичних наук
Олег Яковенко

**Тяжкий перебіг COVID-19:
досвід 2020 року**

Читайте на сторінці **14**



Кандидат медичних наук
Олександр Катілов

**Дискусійні питання
діагностики і терапії
круп в дітей**

Читайте на сторінці **26**

CINRYZE

C1 inhibitor (human)

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

↓
С1-ІНГ, схвалений для профілактики та невідкладного лікування нападів у пацієнтів дитячого віку, підлітків та дорослих¹

8+
С1-ІНГ, понад 8 років досвіду застосування в клінічній практиці²

💉
1 фіксована доза для рутинної профілактики для різних вікових груп

✓
можливість покращити якість життя³

✓
лікування, яке добре переноситься²

НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ. Сінрайз 500 МО порошок і розчинник для приготування розчину для ін'єкції **ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД.** Кожний одноразовий флакон порошку містить 500 міжнародних одиниць (МО) інгібітору С1 (людини), одержаного з плазми донорів. Після відновлення один флакон містить 500 МО інгібітору С1 (людини) на 5 мл, що відповідає концентрації 100 МО/мл. Одна МО еквівалентна кількості інгібітора С1, присутнього в 1 мл нормальної людської плазми. Загальний вміст білка у відновленому розчині становить 15 ± 5 мг/мл. **Терапевтичні показання.** Лікування і профілактика нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедури у дорослих, підлітків і дітей (від 2 років і старше) зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН). Рутинна профілактика нападів ангіоневротичного набряку у дорослих, підлітків та дітей (6 років та старше) 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. **Спосіб застосування та дози.** Лікування препаратом Сінрайз слід починати під наглядом лікаря, який має досвід догляду за пацієнтами зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН).

Дози. Дорослі. Лікування нападів ангіоневротичного набряку
• 1000 МО Сінрайз при перших ознаках початку нападу ангіоневротичного набряку.
• Другу дозу 1000 МО можна вводити, якщо пацієнт не відреагував адекватно через 60 хвилин.
• Для пацієнтів, які мають гортанні напади або якщо початок лікування затримується, другу дозу можна вводити раніше, ніж через 60 хвилин.

Рутинна профілактика нападів ангіоневротичного набряку
• Рекомендована початкова доза для рутинної профілактики нападів ангіоневротичного набряку становить 1000 МО Сінрайз кожні 3 або 4 дні; інтервал дозування можна коригувати відповідно до індивідуальної реакції. Слід регулярно переглядати необхідність регулярної профілактики препаратом Сінрайз.

Профілактика нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедури
• 1000 МО препарату Сінрайз протягом 24 годин перед медичною, стоматологічною або хірургічною процедурою.

Пацієнти дитячого віку. Підлітки. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у підлітків віком від 12 до 17 років доза така ж, як і для дорослих. **Діти.** Безпека та ефективність препарату Сінрайз у дітей віком до 2 років не встановлена. Дані, що підтримують рекомендації з дозування у дітей молодше 6 років, дуже обмежені. **Пацієнти літнього віку.** Спеціальні дослідження не проводились. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у літніх пацієнтів віком 65 років і старше, доза така ж, як і для дорослих. **Пацієнти з порушенням функцій нирок або печінки.** Спеціальні дослідження не проводились. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у пацієнтів з порушенням функцій нирок або печінки доза препарату така ж, як і для дорослих. **Спосіб застосування.** Для внутрішньовенного введення. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** Побічні реакції на лікування препаратом Сінрайз класифікуються за системно-органними класами MedDRA та абсолютною частотою. В кожній групі частоти побічних реакцій представлені в порядку зменшення серйозності. Частоти визначаються як дуже часто (≥1/10), часто (від ≥1/100 до <1/10), не часто (від ≥1/1 000 до <1/100), рідко (від ≥1/10 000 до <1/1 000), дуже рідко (<1/10 000) і невідомо (не можуть бути оцінені за наявними даними). Найбільш поширеними побічними реакціями, що спостерігаються після інфузії препарату Сінрайз, про які повідомлялося у клінічних дослідженнях та після реєстраційних звітах були: **Порушення з боку імунної системи:** реакція підвищеної чутливості. **Порушення з боку нервової системи:** головний біль, запаморочення. **Порушення з боку шлунково-кишкової системи:** нудота, блювання. **З боку шкіри та підшкірних тканин:** висип, еритема, свербіж. Загальні порушення та реакції у місці застосування: висип/еритема у місці ін'єкції, біль у місці інфузії, гіпертермія. **Термін придатності.** 2 роки. Препарат необхідно використати одразу після відновлення. Проте хімічна і фізична стабільність при використанні була продемонстрована протягом 3 годин при кімнатній температурі (15°C – 25°C). **Особливі запобіжні заходи при зберіганні.** Зберігати при температурі не вище 25°C. Не заморозувати. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. **Власник реєстраційного посвідчення.** Шайєр Сервісес ВВБА (ShireServices BVBA), Рю Монтойєр 47, В – 1000 Брюссель, Бельгія. **НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ:** № UA/17978/01/01 від 17.03.2020

Посилання: 1. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. Allergy. 2018. <https://doi.org/10.1111/all.13384>. Published online January 10, 2018. 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, 2-й поверх, 03110, Київ, Україна. Тел.: +380 44 390 09 09. Факс: +380 44 390 29 29. E-mail: info.ua@takeda.com





Алерзин

левоцетиризин

ВІДЧУВАЙ БАРВИ ЖИТТЯ!

ПОКАЗАННЯ*

- Алергічний риніт
- Кропив'янка

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ*

Діти 2–6 років:

5 крапель (1,25 мг)
2 рази на добу

**Дорослі та діти
старші 6 років:**

20 крапель (5 мг) або
1 таблетка 1 раз на добу



*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Умови відпуску: без рецепта. Діюча речовина: левоцетиризин дигідрохлорид. Протипоказання. Підвищена чутливість до левоцетиризину або до будь-якої іншої складової даної лікарської форми, або до будь-яких похідних піперазину. Тяжка форма хронічної ниркової недостатності (кліренс креатиніну) < 10 мл/хв). Побічні реакції. Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Прийом препарату слід припинити у разі появи будь-якого із побічних ефектів і коли причина його розвитку не може бути встановлена однозначно. Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



Ефективність і безпека терапії підвищеними дозами H₁-блокаторів гістамінових рецепторів: фокус на левоцетиризин

Хронічна спонтанна кропив'янка (ХСК) – це захворювання, яке характеризується рекурентною появою сверблячих уртикарних елементів і/або ангіоневротичного набряку (АН), що тривають упродовж щонайменше 6 тижнів. Етіологію ХСК часто встановити не вдається. Вважається, що на дану патологію страждає 0,5-1% загальної популяції. ХСК частіше спостерігають у дорослих, ніж у дітей, у жінок – удвічі частіше, ніж у чоловіків (Sharma M. et al., 2015). Клітинні і молекулярні механізми захворювання достеменно не відомі, але є дані щодо участі в патогенезі базофілів і опасистих клітин. Гістамін і інші медіатори, які вивільняються з опасистих клітин (фактор активації тромбоцитів, цитокіни, протеази, кініни тощо), є основними медіаторами цього процесу (Gim nez-Arnau A. et al., 2007). Хронічний перебіг ХСК і відсутність чітко визначеної етіології значуще погіршують якість життя пацієнтів, призводячи до високого рівня фізичної, емоційної і соціальної дезадаптації.

Ключові слова: хронічна спонтанна кропив'янка, UAS7, антигістамінні препарати, левоцетиризин

Згідно з останніми рекомендаціями антигістамінні препарати (АГП) II покоління є першою лінією симптоматичного лікування ХСК, вони діють на H₁-рецептори гістаміну як зворотні агоністи, стабілізуючи їх у неактивній формі. Такі АГП II покоління, як левоцетиризин, дезлоратадин і фексофенадин, мають тривалий період напіввиведення і сприятливий профіль безпеки внаслідок відсутності кардіотоксичності, холінергічних побічних ефектів і мінімального ризику седатії.

Тривалий і успішний досвід використання названих препаратів у контрольованих клінічних дослідженнях і реальній клінічній практиці довів їхню безпеку і ефективність. Однак контролю ХСК вдається досягти далеко не в усіх пацієнтів, які лікуються стандартними дозами АГП II покоління. Так, дослідження за участю 390 пацієнтів із ХСК показало, що з них тільки приблизно 44% добре реагували на згадане лікування: у 29% спостерігали повну відсутність симптомів, у решті 15% відбулося часткове полегшення (Zuberbie T. et al., 2017).

На практиці невдача при застосуванні стандартних доз АГП II покоління часто призводить до втрати контролю над захворюванням і вимушеному призначенню системних кортикостероїдів (СКС), що може погіршувати перебіг захворювання, до того ж ефект від такого лікування швидкоплинний. Саме тому відповідно до рекомендацій Європейської академії алергології та клінічної імунології (European Academy of Allergy and Immunology, EAACI) / Європейського консорціуму з вивчення алергічних захворювань і бронхіальної астми (GA²LEN) / Настанови Європейського дерматологічного форуму (EDF) пацієнтам із неадекватним контролем захворювання за допомогою стандартних доз пропонується – як другий крок терапії – поступове, залежно від контролю захворювання, збільшення дозування АГП аж до чотирьох разів (рис.). Тим пацієнтам, в яких не вдається досягти контролю захворювання навіть із застосуванням високих доз АГП, рекомендують додавати омалізумаб (Zuberbie T. et al., 2018; Guillén-Aguinaga S. et al., 2016).

Утім дуже часто у своїй клінічній практиці лікарі остерігаються підвищувати дозу АГП,

аби уникнути небажаних реакцій і передозування. Саме для оцінки ефективності безпеки застосування високих доз АГП II покоління в пацієнтів із ХСК, рефрактерних до першої лінії терапії, був проведений систематичний огляд досліджень, опублікованих із 1961 по 2018 рік у медичних базах даних Medline, Embase і Cochrane.

Через гетерогенність знайдених досліджень, зокрема відмінності в тривалості, дизайні, критеріях включення/виключення і первинних і вторинних кінцевих точках, висновок робили окремо по кожному з АГП II покоління.

В рамках даної статті зупинимося на результатах вивчення безпеки й ефективності високих доз представника АГП II покоління – левоцетиризину. Так, за даними Godse et al., вищі дози левоцетиризину, імовірно, ефективніші для контролю симптомів ХСК, ніж стандартні (Godse K.V., 2010). Автори провели уніцентричне нерандомізоване неконтрольоване клінічне дослідження левоцетиризину в дозах 5 мг, 10 мг або 20 мг на добу впродовж 4 тиж, збільшуючи дози протягом перших 2 тиж залежно від контролю захворювання. У дослідженні взяли участь 20 пацієнтів із ХСК (12 жінок і 8 чоловіків, середній вік – 27,2 року). Випробування тривало щонайменше 6 тиж і супроводжувалося оцінкою вираженості свербіжів і уртикарної висипки не нижче 2 за шкалою активності кропив'янки (Urticaria activity score 7, UAS7) (табл.).

В усіх пацієнтів було діагностовано ХСК тривалістю від 3 міс до 2 років (у середньому – 14,8 міс).

Седативний ефект від застосування лікарських препаратів оцінювали в балах від 0 до 3, де 0 – седатія відсутня; 1 – легка; 2 – помірна і 3 бали – значна. Оцінку за UAS7 проводили перед початком дослідження і на 2-му і 4-му тижнях.

Усім учасникам дослідження призначали 1 таблетку левоцетиризину в дозі 5 мг перед сном. Оцінку стану пацієнтів проводили щотижня впродовж 4 тижнів. Пацієнтам із неконтрольованими симптомами дозу левоцетиризину збільшили вдвічі – до 2 таблеток (10 мг) перед сном наприкінці 1-го тиж і 4 таблеток (20 мг), розділених на 2 прийоми,

Таблиця. Шкала оцінки активності кропив'янки (UAS7) для ХСК		
Оцінка, бали	Пухирі	Свербіж
0	Відсутні	Відсутній
1	Незначно виражені (<20 пухирів / 24 год)	Незначно виражений (наявний, але не дошкульний і не завдає клопоту)
2	Помірно виражені (20-50 пухирів / 24 год)	Помірно виражений (завдає дискомфорту, але не перешкоджає нормальній щоденній активності або сну)
3	Значуще виражені (>50 пухирів / 24 год)	Інтенсивно виражений (виражений свербіж, який завдає багато незручностей і перешкоджає нормальній щоденній активності і сну)
Примітка. Сумарна оцінка - 0-6 балів щодня, підсумовується за весь тиждень (максимально 42 бали).		

наприкінці 2-го тижня. Кількість пацієнтів, які досягли контролю за допомогою застосування дози 5 мг, 10 мг і 20 мг, становила 60%, 30% і 10% відповідно. Тільки 10% пацієнтів потребували для контролю захворювання збільшення дози левоцетиризину в 4 рази. Зареєстрованими небажаними явищами були легка седатія у 2 осіб, які отримували левоцетиризин у дозі 10 і 20 мг.

Стаєвська та співавт. (2010) проаналізували ефективність збільшення доз левоцетиризину і дезлоратадину в рандомізованому подвійному сліпому перехресному дослідженні за участю пацієнтів із ХСК (n=80; 27 чоловіків і 53 жінки віком від 19 до 67 років), в яких не вдалося досягти контролю захворювання стандартними дозами.

Пацієнтів було направлено до вищого спеціалізованого центру Клініки алергічних захворювань і бронхіальної астми в Софії (Болгарія). Усі учасники дослідження попередньо отримували стандартні дози H₁-АГП I і/або II покоління. Кінцевою точкою було вивчення впливу левоцетиризину і дезлоратадину на симптоми ХСК у дозах удвічі вищих за стандартні. Вторинною кінцевою точкою була оцінка ефективності альтернативного АГП в найвищій дозі, якщо контролю захворювання за допомогою початкового препарату для лікування не було досягнуто. Перехід на альтернативний препарат (дезлоратадин у групі левоцетиризину і левоцетиризин у групі дезлоратадину) був обов'язковим етапом у випробуванні. Дослідження було сліпим – усі лікарські засоби були поміщені в однакові на вигляд желатинові капсули.

Учасників розділили на 2 групи по 40 осіб у кожній. Лікування починали з 5 мг левоцетиризину/дезлоратадину з щотижневим збільшенням дози до 10 і 20 мг, якщо симптоми не вдавалося контролювати.

Таким чином, збільшення дози будь-якого препарату вище стандартних 5 мг більш ніж удвічі збільшило успіх лікування. Була виявлена достовірна різниця в кількості випадків успішного контролю на користь вищих за стандартні дози як для левоцетиризину (p<0,001), так і для дезлоратадину (p=0,002; тест χ^2). Загальний показник успішності лікування 22 пацієнтів у групі левоцетиризину наприкінці 3-го тиж був достовірний (p<0,04) вищим, ніж показник лікування 12 пацієнтів групи дезлоратадину (точний критерій Фішера).

Наприкінці 3-го тиж пацієнти, які все ще мали симптоматику, були переведені на альтернативний препарат. Із 25 пацієнтів, які не реагували на 20 мг дезлоратадину, 7 не мали симптомів при застосуванні 20 мг

левоцетиризину, тоді як перехід на дезлоратадин не мав переваг у жодного з 18 пацієнтів, симптоми яких не контролювалися призначенням левоцетиризину (p<0,04; точний критерій Фішера).

Частка респондентів, які повідомили про поліпшення самопочуття більш як на 50%, становила 52%, 65% і 74% при застосуванні 5; 10 і 20 мг левоцетиризину відповідно.

Основним питанням безпеки, яке викликає занепокоєння при призначенні високих доз АГП, є сонливість. У наведеному дослідженні було показано, що при застосуванні левоцетиризину в 75% пацієнтів упродовж усього періоду дослідження сонливість не спостерігалася взагалі або ж вона зменшувалася зі збільшенням дози. Так само не було встановлено статистично значущої кореляції Спірмена між змінами показників ВАШ щодо сонливості і дискомфорту, пов'язаному з кропив'янкою, на початку і після завершення дослідження. Пацієнти, які приймали 20 мг левоцетиризину, також не повідомляли про більшу сонливість, ніж при вживанні менших доз препарату.

Щодо небажаних реакцій під час лікування підвищеними дозами АГП у рамках дослідження – жодна з таких не була серйозною або достатньо тяжкою, що потребувало б припинення лікування. Не було жодної закономірності в їх появі, імовірність зв'язку з дозою препарату або певним препаратом була низькою. Під час лікування будь-яким із досліджуваних АГП на електрокардіограмі патологічних змін виявлено не було.

Дані, отримані в цих двох дослідженнях, дають підстави стверджувати, що збільшення дози левоцетиризину, що вчетверо перевищує стандартну, дає можливість ефективно контролювати симптоми ХСК в більшій кількості пацієнтів. У процесі досліджень щодо левоцетиризину, що їх було висвітлено в нашому огляді, препарат продемонстрував не тільки ефективність, але й достатній профіль безпеки, особливо стосовно таких групоспецифічних питань безпеки, як седатія і кардіотоксичність. Це узгоджується з рекомендаціями EAACI/GA²LEN/EDF і підтверджує доцільність підвищення дози АГП II покоління як другого етапу лікування хворих на ХСК із симптомами, які не вдається контролювати за допомогою стандартних доз АГП II покоління.

Реферативний огляд Iriarte Sotés P. Up-Dosing Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria: Efficacy and Safety. A Systematic Review of the Literature, J Invest Allergol Clin Immunol 2021; Vol. 31(4)

Підготувала Ганна Кирпач

Повну версію дивіться: <http://www.jiaci.org/>

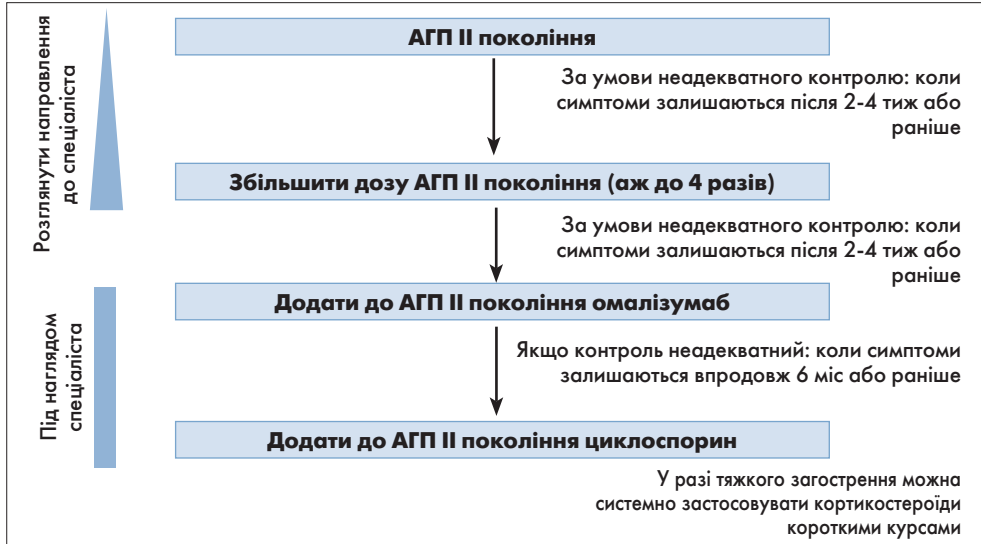


Рис. Алгоритм терапії ХСК (Zuberbie T. et al., 2018)

Муколітики-антиоксиданти: час для розширення показань?

На початку травня 2021 року, за підтримки Національної академії медичних наук України і ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», у форматі онлайн відбувся міжнародний конгрес «COVID-19: досвід, досягнення, перспективи». Долучитися до обговорення проблем, пов'язаних із коронавірусною інфекцією, мали можливість лікарі загальної практики – сімейної медицини, терапевти, педіатри, пульмонологи, анестезіологи, інфекціоністи, отоларингологи та ін. У рамках робочої програми заходу були розглянуті питання медичної допомоги пацієнтам із COVID-19 на первинній і вторинній ланках, ведення пацієнтів у відділеннях інтенсивної терапії і реанімації, реабілітація хворих на COVID-19, а також сучасні можливості профілактики і фармакотерапії в різних клінічних ситуаціях. Перспективам використання муколітиків-антиоксидантів у пацієнтів із COVID-19 присвятив свою доповідь провідний науковий співробітник ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», доктор медичних наук Ярослав Олександрович Дзюблик.



Я.О. Дзюблик

Ключові слова: ХОЗЛ, вільні радикали, прозапальні цитокіни, муколітики-антиоксиданти, карбоцистеїн

Мукоциліарний апарат дихальних шляхів (ДШ), який складається з компонентів трахеобронхіального дерева і бронхіального секрету, виконує багато важливих функцій в організмі людини. Будь-який інфекційний процес у ДШ, безумовно, позначається на їх нормальному функціонуванні, тому що зазвичай супроводжується утворенням патологічного в'язкого секрету. Ключовим завданням під час лікування таких пацієнтів є вплив на консистенцію і рухомість мокротиння, адже якомога швидше очищення трахеобронхіального дерева забезпечує швидше одужання.

Клінічними проявами порушеного мукоциліарного кліренсу є наявність кашлю, відходження в'язкого слизового мокротиння, поява хрипів або виникнення бронхіальної обструкції.

Є величезна кількість доказів ефективності використання муколітиків у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). У дослідженні Pool та співавт. (2019) вивчали вплив муколітиків на частоту загострення ХОЗЛ і кількість днів непрацездатності, а також оцінювали їх вплив на функцію легень і якість життя пацієнтів. Було проаналізовано результати 38 досліджень (n=10377), в яких використовували N-ацетилцистеїн, карбоцистеїн, ердостеїн і амброксол.

Використання муколітиків сприяло:

- зменшенню ризику виникнення загострень;
- зменшенню кількості днів непрацездатності на 0,43 дня на 1 пацієнта на місяць;
- зменшенню кількості пацієнтів, які мали ≥ 1 загострення на рік;
- поліпшенню якості життя (непостійний ефект, помірний рівень доказовості).

Смертність у групі лікування і групі контролю була зіставною. Використання муколітиків не супроводжувалося зростанням частоти побічних реакцій. Автори дослідження дійшли висновку, що муколітики ефективніші за плацебо (достовірність помірної).

У пацієнтів із ХОЗЛ, які не отримують інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС), регулярний прийом таких муколітиків, як карбоцистеїн та N-ацетилцистеїн, може зменшувати частоту загострень і покращувати стан здоров'я.

Карбоцистеїн – це тіол-дериват цистеїну, який виявляє мукоорегуляторні, муколітичні, протизапальні, антиоксидантні та антиінфекційні ефекти. Муколітична дія препарату проявляється завдяки балансу між сіаломуцинами і фукоміцинами шляхом стимуляції сіалової трансферази і посилення транспорту хлоридів в епітелій бронхів. Іншим можливим механізмом його дії є розривання дисульфідних зв'язків (Balsamo R. et al., 2010). Протизапальну дію карбоцистеїну забезпечує зменшення ступеня інфільтрації епітелію бронхів нейтрофілами і пригнічення продукції інтерлейкінів (IL) IL-6 і IL-8 (Suer E. et al., 2008; Yasuda H. et al., 2006).

У дослідженні CAPRI (2016) вивчали вплив щоденного прийому карбоцистеїну впродовж 12 міс на частоту загострень ХОЗЛ у пацієнтів європейської раси. До дослідження було залучено 85 пацієнтів із ХОЗЛ, які щодня приймали карбоцистеїн у дозі 1,5 г/добу. Важливо, що всі пацієнти продовжували отримувати базисну терапію ХОЗЛ (бронходилататори короткої і тривалої дії, антихолінергічні препарати, ІГКС). Первинною кінцевою точкою дослідження була частота загострень упродовж року. Вторинними кінцевими точками були оцінка якості життя, індекс BODE, значення тесту з 6-хвилинною ходьбою та інші параметри. У досліджуваній групі загострення ХОЗЛ виникали рідше проти попереднього року [середня кількість загострень $2 \pm 0,3$ (T0) проти $1 \pm 1,2$ (T12)]. Це зниження в пацієнтів із фенотипом «хронічний бронхіт» (n=40; 85,1%) було значнішим, ніж у пацієнтів з «емфізематозним» фенотипом (n=7; 14,9%). Наприкінці випробування (T12) також спостерігали збільшення дистанції в метрах у тесті з 6-хвилинною ходьбою (396 ± 44 (T0) проти 418 ± 62 (T12); p<0,001).

Z. Zheng та співавт. (2017) у метааналізі оцінили застосування карбоцистеїну в пацієнтів із ХОЗЛ. Проведено пошук рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) в електронних бібліографічних базах даних MedLine, Embase, Cochrane Library і Web of Science, OpenSIGLE, а також у реєстрі клінічних досліджень. Було знайдено 4 дослідження за участю

1357 пацієнтів. Відповідно до отриманих даних, використання карбоцистеїну більше знижувало, порівнюючи з плацебо, ризик виникнення загострень (-0,43; 95% ДІ від -0,57 до -0,29; p<0,01). Карбоцистеїн також поліпшував якість життя (-6,29; 95% ДІ від -9,30 до -3,27) і знижував кількість пацієнтів з ≥ 1 загостренням на рік проти плацебо (0,86; 95% ДІ 0,78-0,95). Автори дійшли висновку, що тривале застосування карбоцистеїну в дозі 1500 мг/добу в пацієнтів із ХОЗЛ знижує частоту загострень і зменшує кількість пацієнтів із принаймні 1 загостренням на рік, а також підвищує якість життя.

У проспективному дослідженні, проведеному G. Raione та співавт. (2019), встановлено зменшення частоти загострень ХОЗЛ у пацієнтів (n=155), які приймали карбоцистеїну лізин (2,7 г/добу) упродовж року незалежно від того, чи використовували вони ІГКС.

Застосування карбоцистеїну доцільне не тільки в пацієнтів із ХОЗЛ. J. Minov та співавт. (2019) вивчали вплив тривалого прийому карбоцистеїну на частоту й тривалість загострень у пацієнтів із бронхоектатичною хворобою. До дослідження було залучено 64 пацієнти. Учасникам досліджуваної групи додатково до основного лікування було призначено 750 мг карбоцистеїну тричі на добу впродовж 3 місяців.

У досліджуваній групі середня кількість загострень була значно нижчою ($0,5 \pm 0,1$ і $0,8 \pm 0,2$; p<0,001), а середня тривалість загострень – коротшою ($10,1 \pm 2,6$ і $12,8 \pm 2,1$ дня; p<0,001). Такі побічні ефекти, як розлади шлунково-кишкового тракту, головний біль, виникали у 15,6% учасників і не потребували відміни лікування. Автори дослідження зазначають, що застосування карбоцистеїну в пацієнтів із бронхоектатичною хворобою зменшує частоту і тривалість загострень і є безпечним. Такі муколітики, як N-ацетилцистеїн і карбоцистеїн, змінюють структуру бронхіального секрету. У дослідженні M. Chalumeau та співавт. (2013) оцінювали застосування N-ацетилцистеїну і карбоцистеїну при гострих респіраторних інфекціях верхніх і нижніх ДШ у дітей. Автори дослідження здійснили пошук за такими базами даних, як CENTRAL (2013), MEDLINE (із 1966 року по лютий 2013 року), EMBASE (із 1980 року по березень 2013 року), Micromedex (2010), Pascal (із 1987 по 2004 рік) і Science Citation Index (із 1974 року по березень 2013 року). У 6 дослідженнях (n=497) була показана висока ефективність карбоцистеїну в дітей віком від 2 років, а в 34 дослідженнях (n=2064) підтверджена його безпека в дітей тієї ж вікової групи.

У дослідженні 2011 року вивчали вплив карбоцистеїну на культуру клітин трахеї людини, інфіковану вірусом грипу А. Було показано, що карбоцистеїн дозозалежно пригнічував вірусну інфекцію, знижував реплікацію вірусу і зменшував сприйнятливості епітеліальних клітин до інфекції. Також застосування цього препарату призводило до зменшення продукції прозапальних цитокінів клітинами. Автори дослідження стверджують, що однією з додаткових властивостей карбоцистеїну є противірусна дія.

Доведено, що карбоцистеїн пригнічує розмноження респіраторних патогенів (Yamaura M. et al., 2010):

- Препарат інгібує проникнення в клітину і розмноження риновірусу, вірусу сезонного грипу А, респіраторно-синцитіального вірусу, запобігає адгезії *Streptococcus pneumoniae* шляхом зниження кількості рецепторів на поверхні альвеоцитів (Cakan G. et al., 2003).

- У разі перорального прийому карбоцистеїну кількість *Moraxella catarrhalis*, прикріплених до епітелію ротоглотки, знижується на 35-45% (Zeng Z. et al., 1999).

Карбоцистеїн є пасткою для вільних радикалів. У дослідженнях *in vitro* карбоцистеїн забезпечував відновлення і продемонстрував ефекти акцептора для H_2O_2 , $HOCl$, OH^- і $ONOO^-$ у безклітинних умовах. Карбоцистеїн інгібував утворення реактивних форм кисню в нейтрофілах, зменшував внутрішньоклітинний окислювальний стрес, а також інгібував вивільнення IL-8 і IL-6 із клітин.

Карбоцистеїн зменшує запалення, спричинене фактором некрозу пухлин α (TNF- α) у клітинах альвеолярного епітелію людини *in vitro* внаслідок пригнічення нуклеарного (ядерного) транскрипційного фактора (NF- κB) і сигнальних шляхів ERK1/2MAPK. Такі прозапальні цитокіни, як TNF- α ,

відіграють ключову роль у запуску й посиленні запальної відповіді, яка спричинює пошкодження легеневої тканини.

Карбоцистеїн значно зменшує продукцію IL-6 і IL-8 і послаблює експресію mРНК, IL-6, IL-8, TNF- α , індукованого протеїну-10 і фактора MIP-1 β , що супроводжується супресією NF- κB у стимульованих TNF- α клітинах A549, які є моделями альвеолоцитів II типу (Wang W. et al., 2016). Отже, це підтверджує цитопротекторні ефекти карбоцистеїну в разі запалення ДШ.

Протизапальна активність карбоцистеїну проявляється завдяки зменшенню вираженості нейтрофільної інфільтрації епітелію ДШ і зменшенню утворення прозапальних цитокінів.

Здатність карбоцистеїну відновлювати властивості бронхіального слизу, пригнічувати реплікацію респіраторних вірусів і зменшувати синтез прозапальних цитокінів робить вельми перспективним його застосування у схемах комплексної терапії пацієнтів із COVID-19. Для підтвердження протекторних властивостей карбоцистеїну в лікуванні коронавірусної інфекції необхідні нові РКД за участю великої кількості пацієнтів.

Серед молекул карбоцистеїну, представлених сьогодні на фармацевтичному ринку України, особливої уваги заслуговує препарат Флюдітек від компанії «Іннотек» (Франція). Цей препарат із доведеними якістю і безпекою тривалий час використовується в клінічній практиці завдяки своїй мукоорегуляторній, муколітичній, протизапальній і антиоксидантній дії. Додавання карбоцистеїну до схеми терапії ХОЗЛ зменшує частоту загострень і позитивно впливає на такі симптоми, як кашель і важкість відходження мокротиння. Флюдітек регулює продукцію секрету, знижує його в'язкість, зменшує набряк стінки бронхів і усуває бронхообструкцію. Мукоорегуляторна, муколітична і протизапальна властивості препарату сприяють полегшенню відхаркування та очищенню верхніх дихальних шляхів.

Підготував Валерій Палько

3v



Склад лікарського засобу Флюдітек 5%: 1 мл сиропу 5% містить 50 мг карбоцистеїну. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, які застосовують при кашлі та застудних захворюваннях. Муколітичні засоби. Карбоцистеїн. Код АТC R05C B03. **Показання для застосування.** Лікування симптомів порушень бронхіальної секреції та виведення мокротиння, особливо при гострих бронхолегеневих захворюваннях, наприклад при гострому бронхіті; загостреннях хронічних захворювань дихальної системи. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин; пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки в період загострення; I триместр вагітності (у зв'язку з недостатньою кількістю даних щодо тератогенної та ембріотоксичної дії). **Спосіб застосування та дози.** Дорослі та діти віком від 15 років – 2250 мг карбоцистеїну на добу за 3 прийоми, тобто по 1 дозовальному стаканчику, наповненому до позначки 15 мл, 3 рази на добу, переважно між прийомами їжі. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** Іннотера Шузі, Франція / Innothera Chouzu, France. РП № UA/8082/01/02 Наказ МОЗ № 1422 від 01.08.2018. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Матеріал для розповсюдження в рамках спеціалізованих семінарів, конференцій, симпозіумів з медичної тематики та у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.

З М І С Т

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Муколітики-антиоксиданти: час для розширення показань?

На початку травня відбувся міжнародний конгрес «COVID-19: досвід, досягнення, перспективи». У рамках заходу були розглянуті питання медичної допомоги пацієнтам із COVID-19 на первинній і вторинній ланках, ведення пацієнтів у відділеннях інтенсивної терапії і реанімації, реабілітація хворих на COVID-19, а також сучасні можливості профілактики і фармакотерапії в різних клінічних ситуаціях, зокрема й перспективи використання муколітиків-антиоксидантів у пацієнтів із COVID-19.

Я.О. Дзюблик 4

Позагоспітальна бактеріальна пневмонія: вибір схеми емпіричної антибактеріальної терапії в разі амбулаторного лікування

Позагоспітальна пневмонія (ПП) – гостре інфекційне захворювання, що характеризується ураженням паренхіми легень і набувається в громаді, тобто поза межами медичного закладу, на відміну від внутрішньогоспітальної (нозокоміальної) пневмонії. ПП є широко поширеним і потенційно серйозним захворюванням, яке асоціюється з високою смертністю, особливо серед осіб літнього віку, курців, осіб із супутніми захворюваннями та імуносупресією. У матеріалі висвітлені принципи менеджменту ПП в амбулаторних умовах згідно з рекомендаціями, опублікованими в UpToDate. 6, 8-9

Результати лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз за допомогою бедаквіліну і деламаніду

Поширення мультирезистентних форм туберкульозу (ТБ) має тенденцію до прогресування, тому пошук дієвіших схем лікування і нових препаратів є пріоритетним завданням національних систем охорони здоров'я. У цьому дослідженні наведено проспективну оцінку ефективності схем терапії мультирезистентного ТБ, до складу яких входять нові перспективні протитуберкульозні препарати бедаквілін і/або деламанід.

S. Koirala, S. Borisov, E. Danila та ін. 13

Тяжкий перебіг COVID-19: досвід 2020 року

11 березня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила спалах нового захворювання, спричиненого коронавірусом SARS-CoV-2, глобальною пандемією. Станом на 12.04.2020, згідно з епідеміологічними даними Інституту Хопкінса, зафіксовано 136 284 991 новий випадок COVID-19 і 2 940 601 летальний випадок унаслідок цього захворювання в 192 країнах і регіонах світу, у тому числі 1 913 415 випадків захворювання і 39 012 летальних випадків в Україні. На сьогодні клінічний досвід вказує на те, що COVID-19 може мати дуже різноманітний перебіг, від безсимптомного, легкого до середньотяжкого, тяжкого і критичного, спричиняючи смерть.

О.К. Яковенко, С.Л. Гріфф, О.В. Дудар та ін. 14-19

Ефективність карбоцистеїну в пацієнтів із ХОЗЛ

Схильному до прогресування хронічному обструктивному захворюванню легень (ХОЗЛ) можна запобігти, його можна – і потрібно – лікувати, адже ХОЗЛ є четвертою провідною причиною смерті у світі. Ключовими ланками патогенезу захворювання є гіперсекреція слизу, оксидативний стрес, запалення в дихальних шляхах і легенях. ХОЗЛ може призвести до серцево-легеневої недостатності, легеневої енцефалопатії та інших серйозних проблем зі здоров'ям, тому надзвичайно важливими є правильна стратегія профілактики і лікування. 24

Місце азитроміцину в лікуванні негоспітальної пневмонії в умовах сьогодення: за і проти

На сьогодні накопичено безліч питань щодо застосування азитроміцину в умовах пандемії COVID-19. У чому ж причина такої масової популярності азитроміцину під час пандемії COVID-19, навіть незважаючи на те, що лікарям добре відомо, що збудником інфекції є вірус? Частково це пов'язано з неантибактеріальними ефектами макролідів.

Я.О. Дзюблик 27

РІДКІСНІ ХВОРОБИ

Сучасні аспекти діагностики і лікування спадкового ангіоневротичного набряку

У травні у форматі онлайн відбувся IV Національний конгрес із клінічної імунології, алергології та імунореабілітації. Участь у заході взяли лікарі різних спеціальностей, зокрема алергологи, клінічні імунологи, терапевти і сімейні лікарі, педіатри, пульмонологи, ревматологи, дерматологи, ЛОР-лікарі, інфекціоністи, вірусологи. Тема однієї з пленарних сесій стосувалася ведення пацієнтів зі спадковим ангіоневротичним набряком та імплементації нових протоколів лікування, заснованих на результатах сучасних досліджень.

Дж. Бернштейн, В.В. Чоп'як, А.В. Бондаренко 10-11

Медична газета «Здоров'я України»
Тематичний номер «Пульмонологія, 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. Венцківський, 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 фтизіатрії 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 фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

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

Медична газета «Здоров'я України»
Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Сергій Черкасов
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР Анна Артюх

Адреса для листів:
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:

Редакція (044) 364-40-11
Відділ маркетингу (044) 364-40-17
Відділ передплати та розповсюдження (044) 364-40-28
Підписано до друку: липень 2021
Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ МЕДІА»
04053, Київ, Вознесенський узвіз, 14, офіс 16/50
Замовлення № 0550
Загальний наклад 15 000 прим.

Свідоцтво KB №14875-3846P від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37631

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 «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

Позагоспітальна бактеріальна пневмонія: вибір схеми емпіричної антибактеріальної терапії в разі амбулаторного лікування

Позагоспітальна пневмонія (ПП) – це гостре інфекційне захворювання, що характеризується ураженням паренхіми легень і набувається в громаді, тобто поза межами медичного закладу, на відміну від внутрішньогоспітальної (нозокоміальної) пневмонії. ПП є широко поширеним і потенційно серйозним захворюванням, яке асоціюється з високою смертністю, особливо серед осіб літнього віку, курців, людей із супутніми захворюваннями та імунодепресією. Клінічні прояви ПП варіабельні: від легкого перебігу з лихоманкою і продуктивним кашлем до дихального дистресу і сепсису. ПП є частиною диференційної діагностики практично всіх респіраторних захворювань, а також однією з основних причин захворюваності і смертності в усьому світі. Своєчасна діагностика, визначення режиму лікування і негайний початок антибіотикотерапії (АБТ) є ключовими ланками менеджменту ПП. У матеріалі висвітлені принципи ведення ПП в амбулаторних умовах згідно з рекомендаціями, опублікованими в UpToDate. Матеріал написаний на основі статті Julio A. Ramirez та співавт. «Overview of community-acquired pneumonia in adults», опублікованої 13 березня 2020 р.

Епідеміологія та етіологія ПП

Позагоспітальна пневмонія є одним із найпоширеніших патологічних станів, що спостерігається в клінічній практиці лікарів в усьому світі (Musher D.M. et al., 2014). Лише в Сполучених Штатах Америки на ПП щорічно припадає понад 4,5 млн відвідувань амбулаторій і відділень екстреної допомоги (тобто приблизно 0,4% усіх випадків). ПП є другою за частотою причиною госпіталізації та найпоширенішою інфекційною причиною смерті (Xu J. et al., 2016).

Бактерія *Streptococcus pneumoniae* (пневмокок) і респіраторні віруси є найчастішими етіологічними причинами ПП. Однак у значній частині випадків етіологію пневмонії встановити не вдається, навіть за допомогою мікробіологічного дослідження.

Патогени, які найчастіше спричиняють ПП, можуть бути розподілені на 3 групи:

Типові бактерії:

- *S. pneumoniae* (найчастіша причина ПП);
- *Haemophilus influenzae*;
- *Moraxella catarrhalis*;
- *Staphylococcus aureus*;
- *Group A streptococci*;
- аеробні грамнегативні бактерії (*Enterobacteriaceae*: *Klebsiella* spp., *Escherichia coli*);
- мікроаерофіли та анаероби (асоціюються з аспірацією).

Атипичні бактерії:

- *Legionella* spp.;
- *Mycoplasma pneumoniae*;
- *Chlamydia pneumoniae*;
- *Chlamydia psittaci*;
- *Coxiella burnetii*.

Респіраторні віруси:

- Вірус грипу А і В;
- коронавірус;
- риновірус;
- вірус парагрипу;
- аденовірус;
- респіраторно-синцитіальний вірус;
- метапневмовірус людини;
- бокавірус людини.

Деякі епідеміологічні дані можуть вказувати на ймовірну етіологію ПП. Наприклад, забруднена вода є фактором ризику зараження легіонеллою, контакт із птахами підвищує ймовірність зараження *C. psittaci*, подорожі або проживання на південному заході США можуть викликати підозру щодо кокцидіодомікозу, а погана гігієна зубів асоціюється з ПП, спричиненою флорою ротової порожнини або анаеробами. У пацієнтів з ослабленим імунітетом спектр можливих збудників ПП розширюється, включаючи також грибові і паразитарні інфекції.

Принципи менеджменту ПП

Встановлення діагнозу

Діагностика ПП ґрунтується на виявленні інфільтративних змін на рентгенограмі органів грудної порожнини в поєднанні з характерною клінічною картиною (лихоманка, задишка, кашель із виділенням мокротиння). Для більшості випадків достатнім є проведення рентгенографії у передньо-задній та бічній проєкціях. Оскільки симптоми пневмонії недостатньо специфічні, підтвердження діагнозу рентгенографічно покращує точність діагностики та є вимогою Американського товариства інфекційних хвороб (Infectious Diseases Society of America – IDSA) та Американського торакального товариства (American Thoracic Society – ATS).

Водночас автори матеріалу наголошують: поєднання клінічної картини і результатів візуалізації є достатнім для встановлення початкового діагнозу ПП і початку емпіричної АБТ, проте все ж не є специфічним і може спостерігатися у разі багатьох серцево-легеневих патологій. Таким чином, у менеджменті ПП важливо пам'ятати про можливі альтернативні діагнози і виключити їх у процесі спостереження.

Визначення місця лікування (амбулаторно чи в стаціонарі)

Визначення місця лікування пацієнта – в амбулаторних умовах чи умовах стаціонару – є важливим кроком менеджменту ПП. Алгоритм визначення місця лікування пацієнта з ПП наведено на рисунку 1.

Мікробіологічне дослідження

Для більшості пацієнтів із легким перебігом ПП, які лікуються в амбулаторних умовах, мікробіологічне тестування не є обов'язковим. Зазвичай емпірична АБТ

забезпечує успішний результат, і проведення мікробіологічного дослідження не впливає на прогноз або тактику лікування. Однак за підозри на наявність конкретного інфекційного патогену, при якому лікування відрізняється від емпіричної АБТ, проведення мікробіологічного дослідження є доцільним.

До інфекційних патогенів, про які варто пам'ятати, розглядаючи необхідність мікробіологічного тестування, належать *Legionella*, *Mycobacterium tuberculosis*, *групп А і В, птишиний грип*, *метицилін-стійкий золотистий стафілокок (MRSA)* або інфекції, характерні для біотероризму. Мікробіологічні тести дають змогу визначити інфекційний агент, який спричинив ПП, і розпочати специфічну АБТ.

У разі проведення мікробіологічного дослідження автори рекомендують виконувати такі тести:

- культуральне дослідження крові;
- фарбування за Грамом та культуральне дослідження мокротиння;
- аналіз на виявлення антигену *S. pneumoniae* в сечі;
- тестування на *Legionella* spp. (полімеразна ланцюгова реакція, якщо така є доступною, або аналіз на виявлення антигену в сечі як альтернатива).

Своєчасність лікування

Оскільки пацієнти, які не мають показань до госпіталізації, зазвичай не приймають першу дозу антибіотику на прийомі в лікаря, вони повинні своєчасно отримати рецепт і якомога раніше розпочати АБТ. Тривалість лікування та конкретні схеми обговорено нижче.

Загальні принципи емпіричної антибіотикотерапії

Для більшості пацієнтів із ПП етіологія на момент встановлення діагнозу є невідомою, тож доцільним є застосування емпіричної антибактеріальної терапії. Емпіричні антибактеріальні схеми лікування ПП охоплюють найпоширеніші бактеріальні причини ПП, які зустрічаються в амбулаторних умовах (табл. 3).

Продовження на стор. 8.

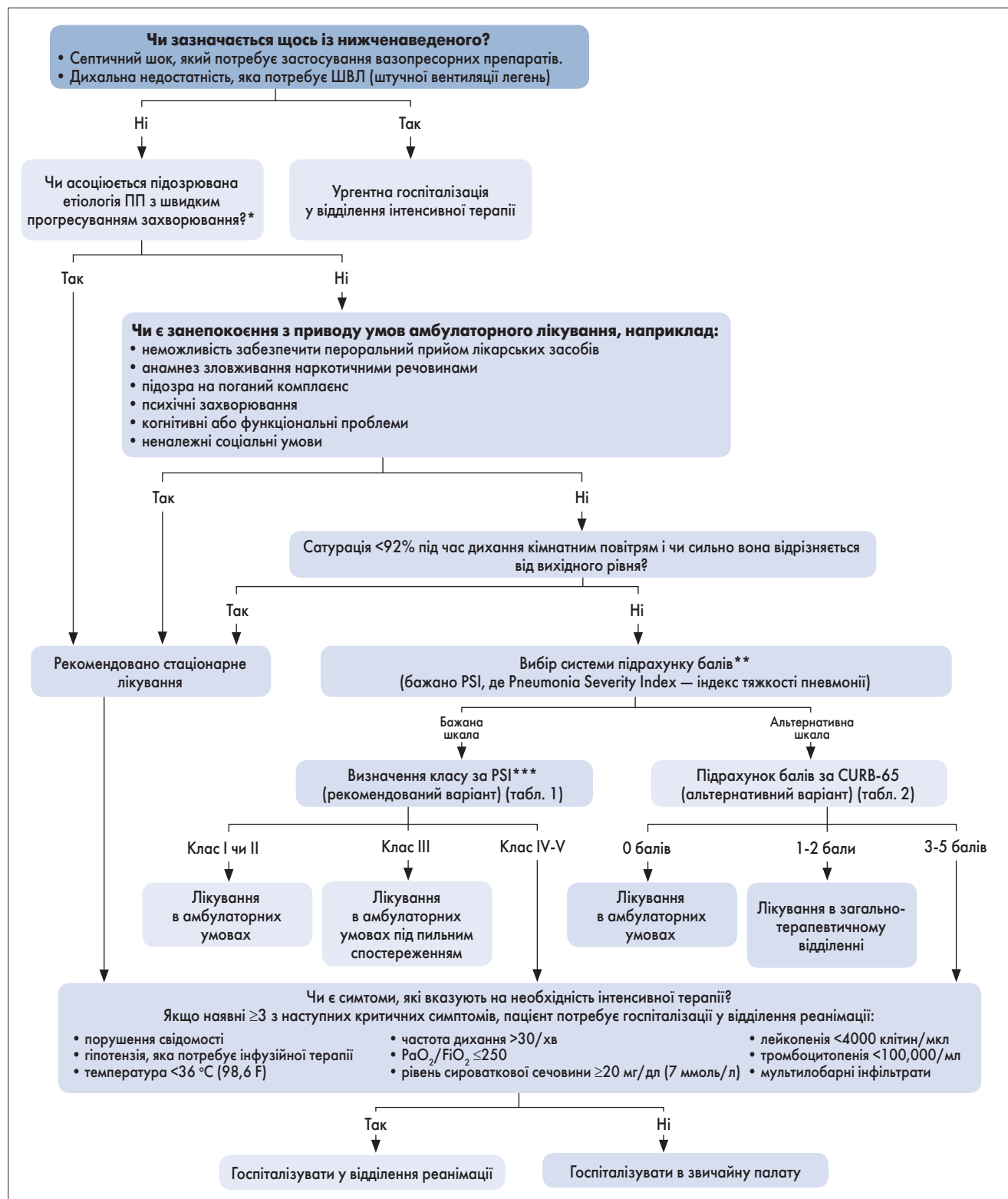


Рис. 1. Алгоритм визначення місця лікування пацієнта

Примітки: * – хоча етіологія пневмонії часто встановлюється вже після прийняття рішення щодо місця лікування, наявність клініко-епідеміологічної підозри щодо збудника, який асоціюється з швидким прогресуванням захворювання (пострипозна пневмонія, тяжкий гострий респіраторний синдром, легіонельозна пневмонія), є показанням до госпіталізації; ** – автори надають перевагу оцінці стану пацієнта за шкалою PSI (алгоритм оцінки за шкалою PSI наведений у таблиці 1), оскільки вона є найбільш вивченою та валідною. Шкала CURB-65 (алгоритм оцінки за шкалою CURB-65 наведений у таблиці 2) є простою альтернативою шкалі PSI, хоча її ефективність та безпека не були достатньо оцінені; *** – шкали визначення тяжкості стану пацієнта з ПП, такі як PSI та CURB-65, і клінічні критерії мають доповнювати, а не замінювати судження лікаря. Інші фактори, які не передбачені в загальноприйнятих правилах і клінічних критеріях шкал, також можуть бути важливими під час прийняття рішення щодо місця лікування. Наприклад, ранні ознаки сепсису або швидко прогресуючого захворювання недостатньо представлені у шкалах оцінки тяжкості стану хворого. Такі особи можуть потребувати госпіталізації незалежно від кількості балів. І, навпаки, похилий вік не завжди вказує на необхідність госпіталізації; & – лише похилий вік без інших симптомів тяжкості не є абсолютним показанням до госпіталізації; && – деякі пацієнти, які за шкалою PSI належать до класів II-III, можуть мати більше переваг, залишаючись вдома під пильним наглядом медичного персоналу. Таку стратегію називають «госпіталем у домашніх умовах» (у такому разі забезпечують регулярні відвідування медсестри, парентеральну інфузійну та АБТ).

З М І С Т

АЛЕРГОЛОГІЯ

Ефективність і безпека терапії підвищеними дозами

H₁-блокаторів гістамінових рецепторів: фокус на левоцетиризин

Хронічна спонтанна кропив'янка (ХСК) – це захворювання, яке характеризується рекурентною появою сверблячих уртикарних елементів і/або ангіоневротичного набряку, що тривають упродовж щонайменше 6 тижнів. Етіологію ХСК часто встановити не вдається. Вважається, що на дану патологію страждає 0,51% світової популяції. Хронічний перебіг ХСК і відсутність чітко визначеної етіології значуще погіршують якість життя пацієнтів, призводячи до високого рівня фізичної, емоційної і соціальної дезадаптації. 3

Резолюція IV Національного конгресу з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації

IV Національний конгрес із клінічної імунології, алергології та імунореабілітації відбувся на базі Буковинського державного медичного університету. У роботі Конгресу взяли участь 2500 фахівців з усіх областей України, зокрема обласні спеціалісти – алергологи й імунологи, сімейні лікарі і представники суміжних дисциплін. Було досягнуто консолідованої позиції ГО «Українське товариство фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації», Асоціації алергологів України, Асоціації дитячих алергологів України, Асоціації дитячих імунологів України. 20

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

30-та Вільнюська конференція-школа

дитячої пульмонології та алергології: фокус на імплементацію європейських стандартів в Україні

З метою активного впровадження міжнародних стандартів у практичну діяльність українських лікарів за ініціатииви Литовського педіатричного товариства, Українсько-Литовської громадської ради з питань реформ у медицині, медичного факультету Вільнюського університету, Інституту клінічної медицини та медичних наук у Литві, Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, ПВНЗ «Київський медичний університет» і ГА «Подільська спілка педіатрів» наприкінці квітня відбулася 30-та Вільнюська конференція школа дитячої пульмонології та алергології.

Н. Пападопулос, Ф.І. Лапій, О.В. Катілов 25-26

Хронічне обструктивне захворювання легень і рак легень

Всесвітня організація охорони здоров'я прогнозує, що якщо не вжити життєво важливих заходів для зменшення основних факторів ризику, здебільшого куріння тютюну і впливу забруднювачів довкілля, то до 2030 року ХОЗЛ стане третьою провідною причиною смерті у світі.

A. Brielle Parris, E. Hannah, O'Farrell та ін. 28-30

ОТОЛАРИНГОЛОГІЯ

Ефективність застосування повідон-йоду для обробки носової і ротової порожнини: фокус на антисептичні засоби проти SARS-CoV-2

Збудник тяжкого гострого респіраторного синдрому – SARS-CoV-2 – став причиною світової пандемії, що її було оголошено на початку 2020 року. Ключовим завданням у боротьбі з COVID-19 є зменшення передачі вірусу, що можливе в тому числі за умови застосування антисептиків, які можна використовувати і в медицині, і в побуті. У представленому дослідженні вивчали застосування повідон-йоду як антисептика (у концентраціях від 1 до 5%), якому притаманна віруліцидна активність проти збудника COVID-19, для полоскання носової і ротової порожнини.

J.S. Pelletier, B. Tessema, S. Frank та ін. 21

Синдром кашлю верхніх дихальних шляхів: сучасне визначення, концепції виникнення, можливості лікування

2006 року Американський коледж пульмонологів визначив синдром кашлю верхніх дихальних шляхів (СКВДШ), раніше – синдром постназального затікання (СПНЗ), як один із кількох найважливіших патогенних чинників хронічного кашлю. У хворих на СКВДШ кашель спричинений розладами ВДШ, зокрема захворюваннями носа й синусів. Він також може бути наслідком анатомічних відхилень, риніту фізичної або хімічної етіології, а також захворювань глотки. Хоча СКВДШ/СПНЗ вже понад 100 років вважається специфічним синдромом і серйозною клінічною проблемою, дані щодо його патогенезу і лікування залишаються суперечливими.

A.Є. Богомолів 22-23

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наші видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» або в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
 - надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
 - надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: ++380 (44) 364-40-28; поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123, електронною поштою: podpiska@health-ua.com
- «Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 1 місяць – 150 грн
 - на 3 місяці – 450 грн
 - на 6 місяців – 900 грн
 - на 12 місяців – 1800 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, UA633510050000026004629765000
АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 630 грн, на півріччя – 315 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 525 грн

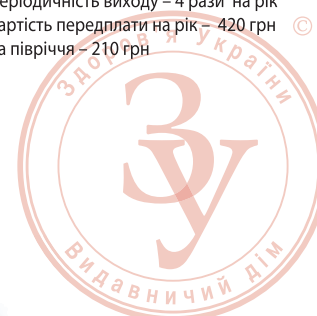
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн



НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім
«Здоров'я України»,
04123, м. Київ,
вул. Світлицького, 35
Телефон відділу передплати
+38(044) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com,
www.health-ua.com



www.health-ua.com



Позагоспітальна бактеріальна пневмонія: вибір схеми емпіричної антибактеріальної терапії в разі амбулаторного лікування

Продовження. Початок на стор. 6.

Принципи емпіричної антибіотикотерапії ПП

1. Антибактеріальна активність препаратів має охоплювати *S. pneumoniae*, *H. influenzae* та атипові патогени (*M. pneumoniae*, *L. pneumophila* та *Ch. pneumoniae*).

2. Для літніх осіб, курців і пацієнтів із супутніми захворюваннями (патологією серцево-судинної системи, легень, печінки або нирок, цукровим діабетом, алкоголізмом) і/або історією нещодавньої АБТ протимікробна активність препаратів має покривати принаймні деякі грамнегативні патогени (наприклад, *M. catarrhalis*, метицилін-чутливий *S. aureus* – *MSSA*).

3. Для пацієнтів зі структурними захворюваннями легень (наприклад, із тяжким перебігом хронічного обструктивно-го захворювання легень – ХОЗЛ) антибактеріальна схема

має покривати *Enterobacteriaceae* (зокрема, кишкову паличку та *Klebsiella* spp.).

Препаратами першої лінії при ПП у більшості випадків є бета-лактами, які є активними щодо *S. pneumoniae*. Серед бета-лактамів препаратом вибору зазвичай є амоксицилін у високих дозах або амоксицилін/клавуланат. Останні залишаються активними щодо більшості штамів *S. pneumoniae*, незважаючи на підвищення рівня антибіотикорезистентності до макролідів, тетрациклінів та інших класів антибіотиків. У пацієнтів літнього віку, курців і хворих із супутніми захворюваннями автори рекомендують застосування амоксициліну/клавуланату, а не амоксициліну, оскільки амоксицилін/клавуланат має розширений спектр антибактеріальної активності.

Загалом у разі атипової пневмонії автори рекомендують додавання до бета-лактаму або макроліду, або доксицикліну.

Незважаючи на те що збудником ПП може виявитися широкий спектр інших патогенних мікроорганізмів, описані вище інфекційні агенти спричиняють більшість випадків зазначеної патології. Інші інфекційні агенти, які можуть спричинювати пневмонію, зокрема *MRSA*, *Enterobacteriaceae* та *Pseudomonas aeruginosa* зазвичай асоціюються з тяжчим перебігом захворювання і частіше виявляються у госпіталізованих пацієнтів.

Схеми емпіричної антибактеріальної терапії ПП

Жодна з емпіричних схем АБТ першої лінії не довела своєї переваги перед іншими схемами. Таким чином, вибір антибактеріального препарату має базуватися на даних щодо

Таблиця 1. Шкала PSI оцінює 20 клініко-лабораторних параметрів і дає можливість визначити ризик смерті і місце лікування пацієнта (амбулаторно, у стаціонарі або реанімації). Залежно від тяжкості загального стану виділяють 5 класів ризику смерті	
Крок 1: розділення на класи ризику I та II–V	
Параметр:	
Вік >50 років	Так/ні
Порушення свідомості	Так/ні
Пульс ≥125/хв	Так/ні
Частота дихання >30/хв	Так/ні
Систолічний артеріальний тиск <90 мм рт. ст.	Так/ні
Температура <35 °C або ≥40 °C	Так/ні
Наявність в анамнезі:	
Новоутворення	Так/ні
Застійна серцева недостатність	Так/ні
Цереброваскулярні захворювання	Так/ні
Захворювання нирок	Так/ні
Захворювання печінки	Так/ні
Якщо є принаймні одне «Так» – перейдіть до кроку 2	
Якщо немає – Клас I	
Крок 2: розділення на класи ризику II, III, IV, V	
Демографічні фактори	
Чоловік	Вік (роки)
Жінка	Вік (роки) – 10
Перебування в будинку престарілих	+10
Коморбідність:	
Неопластичні захворювання	+30
Захворювання печінки	+20
Застійна серцева недостатність	+10
Цереброваскулярні захворювання	+10
Захворювання нирок	+10
Результати об'єктивного обстеження:	
Порушення свідомості	+20
Пульс ≥125/хв	+10
Частота дихання >30/хв	+20
Систолічний артеріальний тиск <90 мм рт. ст.	+20
Температура <35 °C або ≥40 °C	+15
Лабораторні та інструментальні дослідження:	
pH артеріальної крові <7,35 (+30)	+30
Азот сечовини ≥ 230 мг/дл (9 ммоль/л)	+20
Na ⁺ <130 ммоль/л	+20
Глюкоза ≥ 250 мг/дл (14 ммоль/л)	+10
Гематокрит <30%	+10
Парціальний тиск кисню в артеріальній крові <60%	+10
Плевральний випіт	+10
Сума <70 – клас II	
Сума 71–90 – клас III	
Сума 91–130 – клас IV	
Сума >130 – клас V	

Таблиця 2. Шкала CURB-65	
Confusion – Порушення свідомості (дезорієнтація у власній особистості, часі та місці)	
Uremia – азот сечовини >7 ммоль/л	
Respiratory rate – частота дихання >30/хв	
Blood pressure – систолічний артеріальний тиск <90 мм рт. ст. або діастолічний артеріальний тиск <60 мм рт. ст.	
вік старше 65 років	

Таблиця 3. Найпоширеніші бактеріальні причини ПП (розподіл відповідно до місця лікування)						
	Амбулаторні пацієнти		Пацієнти стаціонару		Пацієнти відділення інтенсивної терапії	
	Іспанія, n (%)	Канада, n (%)	Іспанія, n (%)	США, n (%)	Іспанія, n (%)	США, n (%)
Загальна кількість оцінюваних пацієнтів	514	507	2521	585	488	145
Кількість пацієнтів, в яких патоген був ідентифікований	161 (31)	244 (48)	1042 (41)	120 (21)	260 (53)	57 (39)
Кількість пацієнтів, в яких патоген не був ідентифікований	353 (69)	263 (52)	1479 (59)	465 (79)	228 (47)	88 (61)
Патоген						
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	56 (11)	30 (6)	447 (18)	38 (7)	110 (23)	22 (15)
Інші <i>Streptococcus</i> spp.	0	5 (1)	0	0	0	0
<i>Haemophilus influenzae</i>	8 (2)	25 (5)	54 (5)	16 (3)	8 (2)	3 (2)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	0	10 (2)	0	0	0	0
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0	6 (1)	4 (0,2)	0	1 (0,2)	0
<i>Legionella pneumophila</i>	10 (2)	Δ	87 (4)	◇	21 (4)	◇
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	27	87	32	?	6	?
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	10 (2)	72 (14)	32 (1)	?	8 (2)	?
<i>Coxiella burnetii</i>	11 (2)	Δ	17 (0,7)	?	2 (0,4)	?
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (0,2)	6 (1,2)	18 (0,7)	25 (4,3)	6 (1,2)	12 (8)
<i>MSSA</i>	1 (0,2)	NR	9 (0,4)	18 (3,1)	4 (0,8)	9 (6,2)
<i>MRSA</i>	0	NR	9 (0,4)	7 (1,2)	2 (0,4)	3 (2,1)
Грамнегативні кишкові палички	1 (0,2)	2 (0,4)	23 (0,9)	15 (2,6)	3 (0,6)	4 (2,8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (0,2)	1 (0,2)	37 (1,5)	12 (2,1)	12 (2,5)	8 (5,5)
Респіраторні віруси	15 (2,9)	†	123 (4,9)	†	10 (2,0)	†
Інші патогени	6 (1,2)	14 (2,8)	33 (1,3)	8 (1,4)	15 (3,1)	3 (2,1)
>1 патогена	15 (2,9)	**	135 (5,4)	6 (1,0)	58 (11,9)	7 (4,8)
Діагностичні методи	Культуральне дослідження (мокротиння, кров, аспірат із трансторакальної голкової біопсії, аспірат трансбронхіальної біопсії, бронхоальвеолярний лаваж, плевральна рідина), серологічні дослідження (<i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>L. pneumophila</i> , <i>C. burnetii</i> , грип A і B, віруси парагрипу 1-3, респіраторно-синцитіальний вірус, аденовірус), ідентифікація антигенів сечі (<i>S. pneumoniae</i> та <i>L. pneumophila</i>), ідентифікація вірусів методом ІФА або ПЛР (грип A і B, віруси парагрипу 1-3, аденовірус та ін.)	Культуральне дослідження (мокротиння, кров), серологічні дослідження (<i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>)	Культуральне дослідження (мокротиння, кров, аспірат із трансторакальної голкової біопсії, аспірат трансбронхіальної біопсії, бронхоальвеолярний лаваж, плевральна рідина), серологічні дослідження (<i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>L. pneumophila</i> , <i>C. burnetii</i> , грип A і B, віруси парагрипу 1-3, респіраторно-синцитіальний вірус, аденовірус), ідентифікація антигенів сечі (<i>S. pneumoniae</i> та <i>L. pneumophila</i>), ідентифікація вірусів методом ІФА або ПЛР (грип A і B, віруси парагрипу 1-3, аденовірус та ін.)	Культуральне дослідження (кров, ендотрахеальний аспірат, бронхоальвеолярний лаваж, плевральна рідина), антиген у сечі (<i>L. pneumophila</i>)	Культуральне дослідження (мокротиння, кров, аспірат із трансторакальної голкової біопсії, аспірат трансбронхіальної біопсії, бронхоальвеолярний лаваж, плевральна рідина), серологічні дослідження (<i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>L. pneumophila</i> , <i>C. burnetii</i> , грип A і B, віруси парагрипу 1-3, респіраторно-синцитіальний вірус, аденовірус), ідентифікація антигенів сечі (<i>S. pneumoniae</i> та <i>L. pneumophila</i>), ідентифікація вірусів методом ІФА або ПЛР (грип A і B, віруси парагрипу 1-3, аденовірус та ін.)	Культуральне дослідження (кров, ендотрахеальний аспірат, бронхоальвеолярний лаваж, плевральна рідина), антиген сечовини (<i>L. pneumophila</i>)

супутніх захворювань пацієнта, потенціалу несприятливих медикаментозних ефектів (у тому числі даних щодо реакції гіперчутливості до ліків; рис. 2) тощо.

Конкретні режими емпіричної АБТ описані нижче. Модифікація цих схем може знадобитися при врахуванні історії подорожей, місцевої епідеміології (наприклад, спалахів інфекцій) або в разі підозри на конкретні інфекційні патогени (наприклад, вірус грипу, *MRSA*, *M. tuberculosis*). Наведені нижче дози призначені для пацієнтів із нормальною функцією нирок і печінки.

Пацієнти без супутніх захворювань віком <65 років, без історії нещодавнього прийому антибактеріальних препаратів

Автори рекомендують застосовувати емпіричну АБТ, ефективну проти *S. pneumoniae*, *H. influenzae* та атипичних збудників.

Для більшості пацієнтів даної категорії автори рекомендують застосування високих доз амоксициліну (1 г перорально тричі на добу) в поєднанні з макролідом (азитроміцином або кларитроміцином) або доксицикліном. Цей підхід відрізняється від рекомендацій ATS/IDSA — останні пропонують монотерапію амоксициліном, доксицикліном або макролідом як лікування першої лінії. Автори матеріалу зазначають, що погоджуються з рекомендаціями ATS/IDSA щодо того, що амоксицилін є препаратом вибору першої лінії, проте вважають за необхідне застосовувати його не в монотерапії, а в поєднанні з препаратом, активним щодо атипичних збудників пневмонії (із макролідом/доксицикліном).

Дослідження, проведені серед госпіталізованих пацієнтів, продемонстрували, що застосування комбінованої схеми сприяє пришвидшенню клінічного одужання (Postma D.F. et al., 2015; Eliakim-Raz N. et al., 2012). Водночас даних щодо користі комбінованої схеми на етапі первинної медичної допомоги на сьогодні недостатньо. Оскільки атипова пневмонія не завжди може бути чітко віддиференційована і може ускладнюватися тяжким перебігом, автори рекомендують віддавати перевагу комбінованій схемі також на етапі амбулаторного лікування.

Для пацієнтів із легкими не-IgE-опосередкованими реакціями на пеніциліни (наприклад, макулопапульозним висипом) або з відомою толерантністю до цефалоспоринів найкращою альтернативою амоксициліну є цефалоспорин III покоління (наприклад, цефподоксим). Як і амоксицилін, автори рекомендують застосовувати цефалоспорин у поєднанні з антибактеріальним агентом, активним щодо атипичних збудників. У пацієнтів з IgE-опосередкованими реакціями (наприклад, кропив'яркою, ангіоневротичним набряком, анафілаксією) або серйозними реакціями сповільненого типу на пеніциліни необхідно уникати емпіричного застосування цефалоспоринів.

Якщо застосування вищезазначених схем неможливе, автори рекомендують призначати респіраторні фторхінолони (левофлоксацин, моксифлоксацин, геміфлоксацин). Зазначено, що також застосовують монотерапію лефамуліном у пацієнтів, які не переносять бета-лактами і прагнуть уникнути потенційних несприятливих ефектів, пов'язаних із фторхінолонами. Однак клінічний досвід застосування лефамуліну невеликий, і використання може бути обмежене вартістю і/або доступністю препарату.

Лефамулін має більш таргетний спектр антибактеріальної активності щодо збудників ПП, ніж фторхінолони, але не охоплює ентеробактерії. Варто уникати застосування препарату пацієнтам із помірною і тяжкою дисфункцією печінки, синдромом тривалого інтервалу QT або пацієнтам, які приймають засоби, що подовжують інтервал QT, вагітним і жінкам, що годують груддю, а також жінкам із репродуктивним потенціалом, які не застосовують засоби контрацепції.

Пацієнти із супутніми захворюваннями віком ≥65 років або історією нещодавнього прийому антибактеріальних препаратів

Для пацієнтів із супутніми захворюваннями (хронічними захворюваннями легень, печінки, серця або нирок, онкологічними патологіями, діабетом, застійною серцевою недостатністю, алкоголізмом, імунодепресією), курців або тих, хто вживав антибіотики впродовж попередніх 3 міс, спектр антибактеріальної активності має охоплювати продукуючі бета-лактами *Haemophilus influenzae*, *M. catarrhalis* і *MSSA*. У пацієнтів зі структурними захворюваннями легень (наприклад, із тяжким ХОЗЛ) антибактеріальна схема має бути активною щодо *Enterobacteriaceae* (зокрема кишкової палички та *Klebsiella* spp.).

Для більшості пацієнтів цієї категорії автори рекомендують застосування амоксициліну/клавуланату з пролонгованим вивільненням (2 г перорально двічі на добу) в поєднанні з макролідом (азитроміцином або кларитроміцином) або доксицикліном. Автори надають перевагу застосуванню макролідів, а не доксицикліну, оскільки вони асоціюються з покращенням перебігу ПП (можливо, це пов'язано з їх імунomodulatory ефектом) (Metersky M.L. et al., 2007; Restrepo M.I. et al., 2009). Однак у пацієнтів, які мають протипоказання до застосування макролідів (наприклад, тривалий інтервал QTс, алергія), доксициклін є альтернативою.

Коли амоксицилін/клавуланат не може бути застосований (наприклад, через алергію чи іншу непереносимість), найкращою альтернативою є цефалоспорин III покоління, зокрема цефподоксим. Як і у випадку з амоксициліном/клавуланатом, цефалоспорини мають застосовуватися в комбінації з макролідом або доксицикліном. У пацієнтів із легкими не-IgE-опосередкованими реакціями на пеніциліни (наприклад, макулопапульозним висипом) цефалоспорини III покоління зазвичай

можуть застосовуватися безпечно. Пацієнтам з IgE-опосередкованими реакціями (кропив'яркою, ангіоневротичним набряком, анафілаксією) або серйозними реакціями сповільненого типу необхідно застосовувати інші антибактеріальні препарати.

Незважаючи на очевидну зручність, автори матеріалу визначають застосування респіраторних фторхінолонів (левофлоксацину, моксифлоксацину, геміфлоксацину) як схему резерву для пацієнтів, які не можуть переносити жоден із вищезазначених режимів, що пов'язано з побічними ефектами названих препаратів і зростанням резистентності до фторхінолонів.

Загалом підхід авторів матеріалу є подібним до рекомендацій ATS/IDSA. Водночас автори визначають режим на основі амоксицилін/клавуланату схемою вибору, оскільки амоксицилін/клавуланат є високоактивним щодо *S. pneumoniae* і характеризується хорошою переносимістю. Своєю чергою, рекомендації ATS/IDSA не віддають переваг схемам на основі бета-лактаму і монотерапії фторхінолонами.

Застереження щодо застосування фторхінолонів і макролідів

Хоча фторхінолони часто використовують для лікування ПП, їх застосування в амбулаторних умовах не рекомендоване пацієнтам без супутніх захворювань або історії нещодавнього застосування антимікробних препаратів (якщо можуть бути застосовані інші антибактеріальні схеми). Є занепокоєння, що широке застосування фторхінолонів в амбулаторних умовах сприяє розвитку антибіотикорезистентності збудників респіраторних інфекцій і асоціюється зі збільшенням захворюваності на псевдомембранозний коліт, спричинений *Clostridioides difficile* (Chalmers J.D., 2010).

Крім того, не варто емпірично призначати фторхінолони пацієнтам із ризиком розвитку *M. tuberculosis* без попереднього скринінгу щодо туберкульозної інфекції. Застосування монотерапії фторхінолонами у хворих на туберкульоз асоціюється із затримкою діагностики, підвищенням резистентності та несприятливими наслідками. Проте, незважаючи на всі вищезазначені застереження щодо застосування фторхінолонів, у менеджменті ПП вони залишаються одними з найбільш застосовуваних препаратів.

Макроліди, лефамулін і фторхінолони можуть спричинити синдром тривалого інтервалу QT, що може призводити до аритмії типу torsades de pointes. У пацієнтів із подовженим інтервалом QT або факторами ризику його виникнення необхідно віддавати перевагу доксицикліну. Треба уникати застосування доксицикліну під час вагітності.

Важливо зазначити, що доксициклін є менш вивченим у лікуванні ПП, ніж макроліди чи фторхінолони. Факторами ризику подовження інтервалу QT є похилий вік, гіпокаліємія, гіпомagneмія, клінічно значуща брадикардія і застосування інших засобів, що подовжують інтервал QT: антиаритмічні препарати класу IA (хінідин, прокаїнамід) і класу III (дофетилід, аміодарон, соталол), деяких азолів (наприклад, вориконазол, позаконазол).

Тривалість лікування ПП зазвичай становить 5 днів

Важливо, аби пацієнт залишався афебрильним і зазначав покращення загального стану впродовж принаймні 48 год напередодні припинення АБТ. Коли цього вдається досягти, збереження інших симптомів (наприклад, задишки, кашлю) не є показанням для продовження курсу АБТ.

Профілактика ПП

Профілактика ПП охоплює три основні компоненти (Grohskopf L.A. et al., 2017):

- Відмова від куріння.
- Сезонна вакцинація проти грипу всіх пацієнтів.
- Вакцинація проти пневмокока — CDC (Centers for Disease Control and Prevention — Центри з контролю і профілактики захворювань у США) рекомендують вакцинацію проти пневмокока всім дітям молодше 2 років і дорослим віком від 65 років, а також особам груп ризику (при гемоглобінопатіях, аспленії, наявності кохлеарного імпланту та ін.).

Висновки

- ПП — провідна причина захворюваності і смертності в усьому світі.
- У більшості випадків етіологічними чинниками ПП є респіраторні віруси, типові (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*) або атипичні бактерії (*Legionella* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Ch. pneumoniae*).
- Діагностика ПП базується на виявленні інфільтративних змін на рентгенограмі органів грудної порожнини в поєднанні з характерною клінічною картиною (лихоманка, задишка, кашель із виділенням мокротиння).
- Для пацієнтів із ПП важливими етапами менеджменту є правильна оцінка тяжкості стану і визначення місця лікування хворого (амбулаторно, у загальнотерапевтичному відділенні чи реанімації).
- Для лікування ПП автори рекомендують застосовувати комбіновану схему АБТ: бета-лактаму у поєднанні з макролідом або доксицикліном. Цим рекомендації авторів матеріалу відрізняються від рекомендацій IDSA/ATS — останні визначають монотерапію амоксициліном, доксицикліном або макролідом як лікування першої лінії.

Підготувала Анастасія Козловська

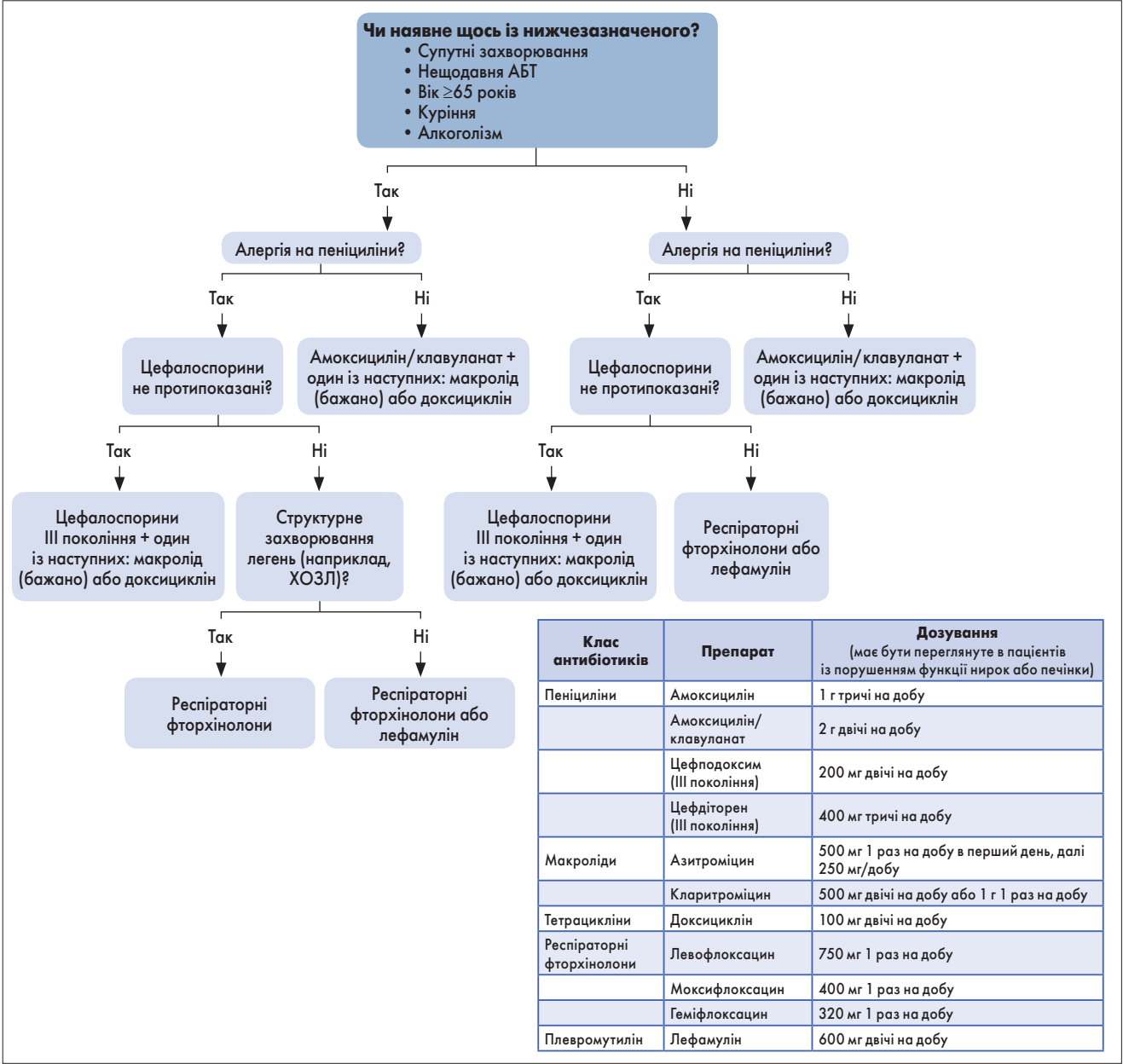


Рис. 2. Схеми емпіричної АБТ у пацієнтів без супутніх захворювань віком <65 років, без історії нещодавнього прийому антибактеріальних препаратів

Сучасні аспекти діагностики і лікування спадкового ангіоневротичного набряку

У травні 2021 року у форматі онлайн відбувся IV Національний конгрес із клінічної імунології, алергології та імунореабілітації, організований Міністерством охорони здоров'я України, ДЗ «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці), Українським товариством фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації, ГО «АРМЕД». Участь у заході взяли лікарі різних спеціальностей, зокрема алергологи, клінічні імунологи, терапевти і сімейні лікарі, педіатри, пульмонологи, ревматологи, дерматологи, ЛОР-лікарі, інфекціоністи, вірусологи, адже саме до них часто звертаються пацієнти з алергологічними та імунологічними захворюваннями. Спікерами виступили і вітчизняні провідні фахівці, і їх закордонні колеги. Цифровий формат конгресу не завадив проведенню тематичних симпозиумів і майстер-класів із найгостріших питань у сфері клінічної імунології та алергології. Тема однієї з пленарних сесій стосувалася ведення пацієнтів зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН) та імплементації нових протоколів лікування, заснованих на результатах сучасних досліджень.

Ключові слова: ангіоневротичний набряк, САН, аутосомні захворювання, діагностика САН, лікування САН, C1-INH



Сертифікований дослідник DIA, головний редактор Journal of Asthma, професор клінічної медицини відділу імунології/алергії в Медичному центрі Університету Цинциннаті (США) Джонатан Бернштейн присвятив свій виступ діагностиці і сучасним методам лікування САН.

САН — аутосомно-домінантне захворювання, у патогенезі якого важливу роль відіграє ферментно-регуляторний білок інгібітор C1-естерази (C1-INH), що регулює 11 різних шляхів брадикінінового каскаду калікреїн-кінінової системи. Залежно від порушень функції або зміни кількості C1-INH фактично виділяють 3 типи САН.

- Тип I (85% випадків), що характеризується дефіцитом білка C1-INH. Кількість C1-INH-антигена знижена, C4 і C2 — знижена, C1q — у нормі, антитіла відсутні.
- Тип II (15% випадків), що характеризується дисфункцією C1-INH. Кількість C1-INH-антигена в нормі або підвищена, C4 і C2 — знижена, C1q — у нормі, антитіла відсутні.
- Тип III — рідкісний, він характеризується нормальним рівнем C1-INH і відсутністю антитіл. Спостерігають переважно в жінок.

Також є набутий АН (НАН), який від спадкового відрізняє наявність антитіл. У деякого з пацієнтів АН розвивається на тлі прийому інгібіторів ангіотензиперетворювального ферменту (іАПФ) або ідіопатично. Біомаркери цих станів відсутні.

Якщо АН супроводжується кропив'янкою і рецидує без очевидної причини, передбачається спадкова або набута недостатність C1-INH, тому для точної і своєчасної діагностики використовують міжнародний протокол скринінгу таких пацієнтів, де необхідною умовою є визначення рівня C4. Але варто зазначити, що це тестування не завжди є достовірним і має деякі особливості.

Нефелометричний метод визначення рівня C4 і його достовірність

- Висока — повтор дослідження під час нападу при високій імовірності САН.
- Нижча — повтор дослідження в разі можливих проблем зі зберіганням або з обробкою, також можливо при гетерозиготному дефіциті C4.
- Низька — оцінка функціонального і кількісного рівнів C1-INH.
- Спірна — відношення C4/C4d:
 - кількісне визначення рівня C4 не може розрізнити інтактний C4 і C4, розщеплений унаслідок активації комплементу;
 - C4d продукується тільки при розщепленні C4, тому його оцінка дає змогу кількісно оцінити поточну активацію C4, а не тільки загальний рівень, який сильно варіює від людини до людини.

Можливості і відмінності функціональних аналізів C1-INH

Імуноферментний аналіз (EIA)

- Визначає формування комплексу інгібітор/фермент (комплекс C1-INH/C1s).
- Не є прямим показником інгібування.
- Чутливість становить 57%, але збільшується до 78% за умови корекції діапазону до нижньої межі норми (<84%).

Хромогенний аналіз

- Імітує субстрат C1s — C4 і C2.
- Кількість передачі кольору зворотно пропорційно функціональності C1-INH.

Генетичне тестування на SERPING1

Єдине дослідження, яке дає можливість диференціювати САН і НАН. Але є дорогим і не використовується рутинно. У 25% випадків НАН зумовлений спонтанною мутацією і сімейний анамнез відсутній.

Сьогодні немає швидких тестів, здатних у режимі реального часу ідентифікувати [брадикінін] БК-опосередкований АН, але є деякі біомаркери, які можуть бути використані для діагностики.

- Маркери ендотеліальних клітин (антиген VWF (фактор фон Віллебранда), активність зв'язування колагену VWF, розчинний Е-селектин і ендотелін-1), рівні яких значуще підвищуються під час нападів САН.
- Рівні розщепленого високомолекулярного кініногену (НК) були вище в пацієнтів із вираженими симптомами САН проти пацієнтів із менш частими нападами (p=0,001).
- Порогова стимульована активність калікреїну відрізняється при гістамін-опосередкованому АН.

Лікування САН відповідно до сучасних протоколів

- Лікування на вимогу для полегшення симптомів у період загострень.
- Короткочасна профілактика для запобігання можливому нападу в пацієнтів, які не отримують довготривалу профілактику.
- Довготривала профілактика для зниження частоти й тяжкості нападів. Режим прийому і дозування варіює залежно від тяжкості нападів, їх частоти і прихильності пацієнта.
- Останні зміни в алгоритми лікування САН були внесені у 2018 р., і нині профілактичні методи лікування передбачають застосування C1-INH і інгібітора калікреїну.
- Підшкірний C1-INH — Haegarda® (перший C1-INH для підшкірного введення) для рутинної профілактики в дорослих і підлітків у дозі 60 МО/кг двічі на тиждень. Препарат не був схвалений FDA (Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США) для застосування в дітей.
- Підшкірний моноклональний інгібітор калікреїну плазми — ланаделумаб для рутинної профілактики в дорослих і підлітків віком від 12 років у дозі 300 мг кожні 2 тижні. Інтервал може бути збільшений до 4 тиж за умови відсутності нападів упродовж останніх 6 місяців. Для застосування в дітей препарат не був схвалений FDA.

Результати досліджень

Ефективність і безпечність різних доз C1-INH оцінювали в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні COMPACT (n=126). Для оцінки якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (ЯЖПЗ), використовували опитувальники. Поділені на рівнозначні групи учасники отримували препарат у дозі 40 МО/кг, 60 МО/кг і плацебо відповідно впродовж 16 тижнів. Результати дослідження показали значне поліпшення ЯЖПЗ за всіма показниками, особливо в групі пацієнтів, які отримували 60 МО/кг. Зменшилася частота тяжких нападів, у частини пацієнтів упродовж усього дослідження не було зареєстровано жодного загострення. У групі

плацебо в переважній більшості пацієнтів реєстрували тяжкі і середньої тяжкості напади САН. Було зазначено високу безпеку C1-INH. Частота розвитку небажаних явищ (НЯ) на тлі прийому C1-INH була зіставна з такою в групі плацебо. При цьому всі НЯ були несерйозними і в більшості випадків оцінені як такі, що не пов'язані з лікуванням.

У III фазі клінічних випробувань оцінювали різні дози і режими прийому ланаделумабу: 150 мг кожні 2 тиж, 300 мг кожні 4 тиж і 300 мг кожні 2 тижні. Найкращими результатами виявилися в третій групі, тобто прийом 300 мг ланаделумабу кожні 2 тиж був асоційований із найбільшою кількістю пацієнтів без нападів САН і найменшою частотою тяжких нападів. Частота НЯ була вище проти групи плацебо, але всі вони були пов'язані переважно з реакціями в місці ін'єкції.

Отже, ці препарати було внесено до міжнародних протоколів лікування/профілактики САН із високим рівнем рекомендацій для лікування гострих нападів, довготривалої і короткочасної профілактики.

Важливим аспектом ведення пацієнтів із САН є їх навчання щодо патофізіології захворювання, симптомів і клінічного перебігу, особливостей нападів, які потребують лікування, протоколу лікування і фіксації нападів з описом тяжкості і побічних ефектів на тлі терапії. Це допомагає хворим контролювати свій стан і покращувати якість життя.

Нині тривають дослідження з оцінки нових препаратів, призначених для лікування САН, зокрема генної терапії, і перші результати досліджень уже демонструють хорошу ефективність і безпеку цих засобів.

Висновки

- САН — тяжке захворювання з високим ризиком інвалідності і смертності.
- Розуміння патогенетичного механізму цього стану допомогло розробити ефективні і безпечні методи лікування нападів і їх профілактики.
- Аналіз економічної ефективності рекомендованих методів лікування показав раціональність їх застосування.



Темою доповіді проректора з наукової роботи Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, заслуженого лікаря України, доктора медичних наук, професора Валентини Володимирівни Чоп'як стали практичні аспекти ведення пацієнтів із САН лікарем-імунологом.

Як уже було зазначено, САН — рідкісне захворювання, причиною якого є аутосомно-домінантні генетичні мутації. Поширеність САН у світовій популяції — 1 випадок на 50 тис осіб. В Україні на сьогодні зареєстровано приблизно 50 випадків, що вказує на недостатній рівень діагностики і виявлення цієї когорти хворих. Дві найпоширеніші форми САН спровоковані мутаціями гена SERPING1 на 11-й хромосомі, що призводять до дефіциту або дисфункції C1-INH. Більшість випадків САН дебютують у перші 20 років життя.

Загальні прояви САН

- Набряк шкіри обличчя (79%) і/або губ, у деяких пацієнтів може прогресувати до набряку гортані.
 - Висипання без свербіж (наприклад, ревматоїдна еритема).
 - Набряк шкіри кінцівок (97,5%), що супроводжується відчуттям напруги в шкірі, іноді з появою пухирів; набряки кистей, рук, ступнів, обмеження руху.
 - Набряк гортані і голосової щілини: труднощі під час ковтання, захриплість голосу та його зміни, задишка, у тяжких випадках — задуха.
 - Набряки шлунково-кишкового тракту (97%) і геніталій (65%): нудота, блювання, діарея, болі, зокрема колючі.
- Прояви САН можуть мігрувати і проявлятися в декількох частинах тіла.

Через складність диференційної діагностики шлях пацієнта до діагнозу САН може розтягнутися до 15 років. Несвоєчасні виявлення і лікування зумовлюють

30% ризик смерті внаслідок набряку гортані і 25% ризик проведення хірургічного втручання при набряку живота. Ризик передачі дітям становить 50%.

Вплив САН на якість життя пацієнтів украй великий, зі значними обмеженнями соціального аспекту. Водночас рання діагностика і правильно підібране лікування дають цим хворим можливість значуще знизити частоту нападів і відчувати себе більш упевненими.

Патогенез САН

C1 — це протеазний інгібітор, який бере участь у регулюванні багатьох систем, у тому числі калікреїн-кінінової, а також систем коагуляції і комплементу. В осіб із САН знижений рівень C1-INH або порушена його функція, унаслідок чого значуще підвищується рівень брадікініну, що є первинною причиною загострення САН. Прекалікреїн, що циркулює в плазмі у вигляді комплексу з високомолекулярним кініногеном (НК), активується до калікреїну. У результаті НК відщеплюється з подальшим виділенням брадікініну. Далі останній зв'язується з брадікініновими рецепторами B2 на поверхні ендотеліальних клітин, після цього починається активація міжклітинного сигнального шляху, відбувається розширення судин, трансудація і — як результат — розвивається набряк. C1-INH забезпечує регуляцію калікреїн-кінінової системи в декількох точках, зв'язуючи таргетні білки. C1-INH пригнічує фактор XIIa і таким чином запобігає формуванню й активації калікреїну плазми. Також він пригнічує активність калікреїну плазми, запобігаючи виділенню брадікініну з НК.

Але! Незважаючи на те що генетичні мутації зумовлюють постійно низький рівень C1, САН має епізодичний характер у відповідь на дію різних тригерів: запалення, травма, тиск, надмірна активність, деякі продукти харчування тощо.

Діагностика

Основою лабораторної діагностики САН є визначення рівнів C4 і C1-INH у крові і функції C1-INH. Найбільш доступний скринінговий тест — це визначення рівня C4, але цей тест має низьку чутливість і специфічність, тому не може використовуватися для підтвердження або виключення діагнозу.

Відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду САН є первинним імунodefіцитом і належить до групи дефектів системи комплементу (D84.1). Згідно з Переліком рідкісних (орфанних) захворювань (наказ МОЗ України від 27.10.14 № 778) САН вважається окремим порушенням із включенням імунного механізму, замісна терапія САН фінансується з державного бюджету.

Шлях українського пацієнта із САН дуже складний і довгий. Перші ознаки захворювання зазвичай маніфестують у ранньому дитинстві, але діагноз встановлюють майже в 30-40 років, рідше — у 18-22 роки. Пацієнти звертаються до безлічі різних фахівців, але дуже рідко кому вчасно встановлюють правильний діагноз. Найчастіше йдеться про набряк Квінке і алергію нез'ясованої етіології. Оптимальний маршрут пацієнта із САН в Україні донині не налагоджений. Звертання до профільного фахівця найчастіше носить випадковий характер (алерголог, імунолог).

Цілі лікування САН: сучасна і потенційна терапія

Ще 40-50 років тому використовували тільки амінокислоту і свіжозаморожену плазму, але останніми роками в практику увійшли андрогени, концентрат або рекомбінант C1-INH. Сьогодні в арсеналі фахівців є інгібітори калікреїну і антагоністи брадікініну, які дають можливість суттєво підвищити якість життя пацієнтів із САН із мінімальним ризиком розвитку НЯ.

Згідно з рекомендаціями провідних світових спільнот, наприклад НАЕА (Hereditary Angioedema Association, Асоціація зі спадкового ангіоневротичного набряку), HAWK (Hereditary Angioedema International Working Group, Міжнародна робоча група зі спадкового ангіоневротичного набряку), WAO (World Allergy Organization, Всесвітня організація алергії), план допомоги пацієнту із САН має бути персоналізованим.

Виділяють три терапевтичні групи:

- Лікування гострих нападів (на вимогу).
- Короткочасна (допроцедурна профілактика).
- Довготривала профілактика (найбільш обґрунтована і з доведеною ефективністю).

В усіх трьох терапевтичних групах використовують C1-INH, отриманий із плазми людини, який тимчасово

відновлює фізіологічний рівень функціонального C1-INH у пацієнтів із САН.

Показання до застосування C1-INH

- Лікування і допроцедурна профілактика нападів САН у дорослих і дітей віком від 2 років.
- Рутинна профілактика нападів САН у дорослих і дітей віком від 6 років із тяжкими рецидивними нападами САН, в разі якщо діти через якісь причини відмовляються приймати пероральні препарати або якщо ефективність останніх недостатня.

Лікування C1-INH фінансується з державного бюджету, заявку на згаданий препарат для конкретного хворого можна оформити, звернувшись до обласного позаштатного спеціаліста за напрямом «Імунологія».

Приклад розрахунку річної потреби в C1-INH

Попри індивідуальний перебіг захворювання, одноразова доза C1-INH становить 500 МО для дитини і 1000 МО для дорослого. Мінімально може знадобитись 1 доза на місяць. З урахуванням форми випуску препарату у флаконах по 500 МО мінімально потрібно 12 доз для дитини і 24 дози для дорослого на рік. У разі тяжкого перебігу САН і необхідності введення препарату 1 раз на 4 дні знадобиться 90 доз на рік для дитини і 180 доз для дорослого.

Пацієнти, які отримують лікування в рамках довготривалої профілактики, відчувають себе впевненіше і безпечніше, але рішення про таку тактику приймають з урахуванням індивідуальних потреб пацієнта і вираженості симптомів. За відсутності довготривалої профілактики рекомендується короткочасна в разі наявності тригерів. Необхідність переведення пацієнта на той чи інший вид профілактичного лікування переглядають 1 раз на рік.

Алгоритм лікування САН препаратом C1-INH

Рутинна профілактика

- Рекомендована початкова доза — 1000 МО препарату Сінрайз (від біофармацевтичної компанії Takeda в Україні) кожні 3-4 дні.
- Залежно від відповіді на лікування може знадобитися корекція інтервалів застосування.
- Необхідно регулярно переглядати необхідність у профілактиці.

Допроцедурна профілактика

1000 МО за 24 год перед медичним, стоматологічним або хірургічним втручанням.

Лікування нападів САН

- 1000 МО при перших ознаках гострого нападу.
- За відсутності належної відповіді впродовж 60 хв друга доза становить 1000 МО. Вона може бути введена й раніше в разі розвитку тяжкого нападу, особливо набряку гортані.

Пацієнти із САН у період пандемії COVID-19

У пацієнтів із САН в разі інфікування SARS-CoV-2 є високий ризик розвитку тяжкої форми інфекції і нападів САН, тому вони потребують довготривалої профілактики.

Важливо враховувати, що препарати для профілактики і лікування САН можуть ускладнити перебіг COVID-19 (наприклад, андрогени за рахунок імуносупресивної дії). Тому перевагу віддають препаратам C1-INH. Можливе застосування засобів, спрямованих на калікреїн-кінінову систему, у разі їх доступності.

Важливо забезпечити можливість амбулаторного лікування таких пацієнтів, аби мінімізувати ризики зараження і погіршення стану.



На завершення сесії доповідей про САН відбувся майстер-клас «Редкий АН у практиці алерголога: особливості гістамінового і брадікінінового набряків», який провела професор кафедри інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Анастасія Валеріївна Бондаренко.

Ангіоедема — це виражений набряк нижніх шарів дерми чи підшкірної клітковини або слизових оболонок, що виникає раптово і супроводжується більшою мірою болем, ніж свербіжем, тривалістю до 72 годин.

За патогенезом виділяють два типи ангіоедеми: опосередкованої дегрануляцією опасистих клітин і опосередкованої безконтрольним виділенням і накопиченням брадікініну. Брадікініновий АН спостерігається в практиці алерголога набагато рідше, тому його часто неправильно діагностують. АН може бути спадковим (трьох типів) або набутим (на тлі прийому іАПФ, аутоімунних або лімфопроліферативних захворювань).

Ознаки, за якими відрізняють брадікінін-опосередкований АН від гістамінового

- Набряки не супроводжуються кропив'янкою. Незважаючи на те що іноді брадікініновий АН супроводжується висипом (так звана маргінальна еритема), він не виступає над поверхнею шкіри, відповідно не є уртикарією. За наявності тих чи інших змін на шкірі можна прогнозувати ймовірний патогенез захворювання: уртикарії разом із набряком — гістамін або інші клітинні медіатори; висип без набряку — медіатори запалення (інтерлейкін-1), набряк без висипу — брадікінін.

- Відсутній чіткий зв'язок з алергеном.
- Набряки дуже тверді і зникають повільно.
- Відсутня відповідь на антигістамінні препарати і глюкокортикостероїди (ГКС) або вона сумнівна. Набряк при САН зникає самостійно впродовж 2-4 днів, але більшість пацієнтів і лікарів вважають, що це результат лікування. Однак важливо пам'ятати, що ефект від ГКС має розвиватися відразу, а не через кілька днів. В іншому разі не можна говорити про ефективність такого лікування.

- Періодичні безпричинні абдомінальні напади болю з дитячого віку. Це один із ключових симптомів за наявності підозри на САН — 93% пацієнтів страждають від нападів болю в животі, які можуть супроводжуватися діареєю і блюванням, і це може бути єдиною маніфестацією захворювання, замаскованого під хірургічну патологію. Удар у живіт може спровокувати клінічну картину «гострого живота» без пошкодження внутрішніх органів. Болі в животі при САН є причиною затримки діагностики захворювання на 8-10 років.

- Провокувальні фактори. Нерідко є спільними при гістамінових набряках і САН, але найчастіші при САН. Це: травма (1/3 випадків) — частіше тиск, ніж пошкодження; емоційний стрес; інфекція; коливання гормонального фону під час вагітності і менструації, у період менопаузи або пубертату; естрогенна й антиандрогенна терапія. Але в багатьох випадках причина нападу залишається невідомою.

- Сімейна історія захворювання — указує на САН, але відсутність сімейного анамнезу не виключає САН, з огляду на можливість набутого захворювання.

Найчастіші клінічні прояви САН

- Набряки голови й шиї. Найбільшу небезпеку становлять набряки гортані.
- Набряки кінцівок.
- Дуже часто — набряк слизової шлунково-кишкового тракту, який не виявляється під час огляду, але проявляється інтенсивними болями.

Покрокова диференційна діагностика

1. АН з уртикарією → кропив'янка.
2. АН без уртикарії з нормальним умістом C4 → спонтанна, індукована або хронічна кропив'янка; САН із нормальним рівнем C1-INH.
3. АН без уртикарії зі зниженим умістом C4 → САН I або II типу; набутий дефіцит C1-INH.

Лабораторна діагностика САН базується на 4 показниках: якісні і кількісні характеристики C1-INH; рівень C4-компонента комплементу; генетична діагностика. У разі виявлення САН необхідно обстежити всіх прямих родичів пацієнтів, а дітей, народжених від осіб із САН, вважають пацієнтами із САН доти, доки не буде доведено протилежне.

Важливо пам'ятати, що затримка діагностики САН, а значить, і призначення відповідного лікування, обертається фатальними наслідками, аж до ризику летального кінця, і значущими економічними витратами. Нині з препаратів для українських пацієнтів доступним є тільки плазмовий C1-INH. Пацієнти з АН звертаються передусім до лікарів первинної ланки, тому саме вони мусять мати підозру на САН за наявності ангіоедеми, аби забезпечити пацієнтові необхідне лікування.

Підготувала **Ірина Чумак**

СІРТУРО

бедаквілін

100 мг таблетки



Новий стандарт лікування мультирезистентного туберкульозу

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу СІРТУРО (SIRTURO)

Склад: діюча речовина: bedaquiline fumarate; 1 таблетка містить бедаквіліну фумарату 120,89 мг, що відповідає 100 мг бедаквіліну.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Антимікобактеріальні засоби. Засоби для лікування туберкульозу. Інші засоби для лікування туберкульозу. Бедаквілін. Код АТХ J04A K05.

Показання. Лікарський засіб Сіртуро призначають для застосування у складі відповідної комбінованої терапії мультирезистентного туберкульозу легенів (МР ТБ) у дорослих пацієнтів та підлітків (віком від 12 до 18 років і вагою не менше 30 кг), якщо іншим чином неможливо розробити ефективну схему терапії з причин резистентності або переносимості лікування. Слід розглянути офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин.

Спосіб застосування та дози. Лікування Сіртуро має розпочинати та контролювати лікар з досвідом лікування мультирезистентного туберкульозу, викликаного *Mycobacterium tuberculosis*. Лікарський засіб Сіртуро слід застосовувати у комбінації принаймні з трьома лікарськими засобами, до яких ізолят, виявлений у пацієнта, є чутливим *in vitro*. Лікування іншими засобами у схемі терапії слід продовжувати після завершення лікування препаратом Сіртуро. Для більш докладної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування.

Діти. Безпека та ефективність препарату Сіртуро у дітей віком < 12 років або вагою менше 30 кг ще не встановлені. Дані відсутні.

Побічні реакції. Побічні реакції на лікарський засіб Сіртуро були визначені на підставі зведених даних клінічних випробувань фази IIb (як контрольованих, так і неконтрольованих), за участю 335 пацієнтів, які застосовували препарат Сіртуро у комбінації з фоновою терапією лікарськими засобами проти туберкульозу. Оцінка причинно-наслідкового зв'язку між побічними реакціями та Сіртуро ґрунтувалася не лише на даних з цих випробувань, але й на огляді зведених даних досліджень безпеки фази I та фази IIa у дорослих пацієнтів. Найчастішими побічними реакціями (> 10,0 % пацієнтів) під час лікування Сіртуро у контрольованих випробуваннях були нудота (35,3 % у групі препарату Сіртуро порівняно з 25,7 % у групі плацебо), артралгія (29,4 % порівняно з 20,0 %), головний біль (23,5 % порівняно з 11,4 %), блювання (20,6 % порівняно з 22,9 %) та запаморочення (12,7 % порівняно з 11,4 %). Стосовно побічних реакцій лікарських засобів, що застосовуються у комбінації з Сіртуро, див. інструкції для медичного застосування цих лікарських засобів. Стосовно повного профілю безпеки препарату – див. інструкцію для медичного застосування.

Термін придатності. 3 роки.

Категорія відпуску. За рецептом.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/16790/01/01 від 15.06.2018 року терміном на 5 років. Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 15.06.2018 року та змін до реєстраційного посвідчення, затверджених наказом МОЗ України від 22.02.2021 р. №302.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: 01010, м. Київ, вул. Московська 32/2; тел. (044) 498 08 88, факс (044) 498 73 92.

Матеріал призначений для фахівців охорони здоров'я, для розповсюдження на наукових та медичних заходах.

Продукція, про яку згадується в даному документі, може не бути зареєстрованою в усіх країнах. Інформація для медичного застосування може змінюватися в залежності від країни. Фахівці системи охорони здоров'я повинні звертатися до інструкції по застосуванню, яку затверджено і яка діє на території відповідної країни.

Матеріал підготовлений за підтримки компанії ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна».



S. Koirala (Непал), S. Borisov (Російська Федерація), E. Danila (Литва) та ін.

Результати лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз за допомогою бедаквіліну і деламаніду

Поширення мультирезистентних форм туберкульозу (ТБ) має тенденцію до прогресування, тому пошук дієвіших схем лікування і нових препаратів є пріоритетним завданням національних систем охорони здоров'я. У цьому дослідженні наведено проспективну оцінку ефективності схем терапії мультирезистентного ТБ (МР ТБ), до складу яких входять нові перспективні протитуберкульозні препарати бедаквілін і/або деламанід.

Ключові слова: мультирезистентний туберкульоз, лікування мультирезистентного туберкульозу, бедаквілін, Сіртуро

2019 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) заявила, що майже 500 тис людей в усьому світі страждають на МР або рифампіцин-резистентний (РР) ТБ. Із цього числа лише 38% отримали доступ до лікування, і 57% із них були успішно вилікувані.

Ефективне лікування, якому передувала швидка й точна діагностика, як чутливих, так і стійких до лікарських засобів (ЛЗ) випадків ТБ (МР ТБ і ШЛС-ТБ [ТБ із широкою лікарською стійкістю, тобто МР-ТБ із додатковою стійкістю до фторхінолонів і будь-якого з ін'єкційних препаратів другого ряду]) надзвичайно важливе для стримування епідемії ТБ і запобігання подальшій появі і передачі стійких до ЛЗ штамів *Mycobacterium tuberculosis*.

Нові протитуберкульозні ЛЗ (деламанід і бедаквілін) нещодавно отримали ліцензію на лікування МР ТБ і ШЛС-ТБ; їх було включено до нової класифікації ЛЗ ВООЗ, де бедаквілін належить до групи А, а деламанід — до групи С.

Незважаючи на те що завдяки експериментальним і спостережним дослідженням з'являється все більше даних щодо ефективності і результативності лікування новими ЛЗ, програмна інформація й досі є неповною в усьому світі. Новий проект Глобальної мережі з боротьби з ТБ (The Global Tuberculosis Network, GTN), який нещодавно повідомив про ефективність і безпеку бедаквіліну і деламаніду, надав можливість оцінити їхню ефективність у великій когорті пацієнтів.

Дизайн дослідження

Після пілотного випробування, проведеного в 2015 р. для попередньої перевірки доцільності реалізації проекту, було проведено масштабне спостережне проспективне дослідження, яке базувалося на даних, що їх надавали центри GTN двічі на рік.

В усіх країнах — учасниках дослідження пацієнтів лікували згідно з рекомендаціями ВООЗ і національними настановами під наглядом координаційної групи, яка контролювала ведення пацієнтів і перевіряла отримані результати для забезпечення їх точності перед фінальним аналізом.

Дані були зібрані за допомогою спеціально розробленої форми збору в електронному форматі. Зібрана інформація охоплювала анонімізовані демографічні дані пацієнта, дані щодо його бактеріологічного і рентгенологічного обстеження, клінічного стану, деталей бактеріологічної конверсії, а також кінцевих результатів лікування.

Результати

Загалом участь у дослідженні взяли 52 центри з 29 країн/регіонів з усіх континентів. Дані 883 пацієнтів із МР ТБ станом на 31 січня 2021 року були передані з Аргентини, Австралії, Бразилії, Болгарії, Есватіні, Чилі, Китаю, Греції, Індії, Латвії, Литви, Мексики, Непалу, Нідерландів, Нігеру, Парагваю, Португалії, Румунії, Російської Федерації, Словаччини, Іспанії, Судану, Швеції, Швейцарії, Білорусі, Бельгії, Італії, Перу і Великої Британії.

Усі залучені в дослідження пацієнти отримували лікування бедаквіліном і/або деламанідом, 477 із них отримали повний курс лікування, яке було успішним. Більшість пацієнтів були чоловіки (n=602; 68,2% у загальній когорті та n=333; 69,8% із кінцевим результатом), середній вік становив 38 (28-49) років для всієї когорті і 30-50 років для осіб, які отримали кінцевий результат.

Легеневий ТБ було діагностовано в 97% пацієнтів, при цьому каверни виявлено на понад 60% рентгенограм. Усього було 575/883 (65%) пацієнтів із МР ТБ/РР-ТБ у загальній когорті, із них 300/477 (62,9%) досягли кінцевого результату. Серед них випадків ШЛС-ТБ було, відповідно, 289/883 (32,7%) і 169/477 (35,4%). Інші типи

резистентності були лише в 19/883 (2,2%) і 8/477 (1,7%) пацієнтів відповідно. Середня кількість препаратів, до яких була виявлена резистентність, дорівнювала 5 (3-7) у загальній когорті і 6 (4-8) — в учасників, які досягли кінцевого результату.

Бедаквілін було призначено 782/883 (88,6%) пацієнтам, із них 416/477 (87,2%) — із кінцевим результатом. Пацієнтів, які лікувалися за допомогою деламаніду, було, відповідно, 167/883 (18,9%) і 94/477 (19,7%), деякі з них також отримували лікування бедаквіліном. Середня тривалість протитуберкульозного лікування становила 18 міс (13-23), тобто 553 (385-678) дні в пацієнтів із кінцевим результатом. Бедаквілін призначали впродовж 180 (168-264) днів пацієнтам у загальній когорті і 183 (168-364) дні — учасникам з остаточним результатом. Деламанід призначали впродовж 168 (144-184) днів в усій когорті і 168 (136-186) — пацієнтам із кінцевим результатом. Частка пацієнтів, які досягли конверсії мокротиння та культури, становила 93,4% в усій когорті і 89,3% — у пацієнтів із кінцевим результатом. Середній час конверсії мокротиння становив 58 (30-90) днів для всієї когорті і 60 (30-100) — для учасників із кінцевим результатом і, відповідно, 55 (30-90) і 60 (30-90) днів — для конверсії культури. 344 з 477 (72,1%) пацієнтів досягли успіху в лікуванні, 38 (8%) учасників померли, у 20 (4,2%) лікування виявилося неуспішним і 75 (15,7%) були втрачені для подальшого спостереження. Серед 383 пацієнтів, які отримували бедаквілін, але не деламанід, 284 (74,2%) особи досягли успіху в лікуванні, тоді як 25 (6,5%) померли, в 11 (2,9%) лікування виявилося неефективним, 63 (16,5%) учасники були втрачені для подальшого спостереження.

Обговорення

Метою дослідження було проспективне оцінювання результатів загальної когорті пацієнтів, які отримали нові протитуберкульозні ЛЗ. Це перше глобальне випробування, яке надало максимально детальну інформацію щодо результатів лікування бедаквіліном і деламанідом.

У результаті дослідження 90% пацієнтів із серйозною картиною стійкості до протитуберкульозних ЛЗ (>30% ШЛС-ТБ; середнє число резистентності: 5-6 препаратів) змогли досягти конверсії мазка мокротиння і культури впродовж 60 днів лікування новими протитуберкульозними ЛЗ. Досягнуті показники успішності становили 72,1% у загальній когорті (пацієнти з кінцевим результатом) і 74,2% — у пацієнтів, які отримували бедаквілін. Останній результат представляє особливий інтерес для міжнародних порівнянь. Важливо, що в цій конкретній групі пацієнтів летальність становила 6,5%, рівень невдач — 2,9% і частка випадків втрати для подальшого спостереження — 16,5% (під час аналізу цих результатів варто враховувати, що цією когортою програмно управляли в багатьох умовах, із порівняно низькою поширеністю ВІЛ-інфекції — 5,7%). У попередньому дослідженні GTN у пацієнтів, які отримували бедаквілін [9], показник конверсії культури був подібним (90%), як і показник загального успіху лікування — 76,9%.

Після стратифікації показників успіху лікування за географічними районами виявилося, що в Південній Африці (де спостерігається висока поширеність ВІЛ-інфекції) успіх був нижчим (64,6%), ніж у Нігері (76,5%), де поширеність ВІЛ-інфекції низька, в Європі (76,5%) та інших країнах (77,6%). Зокрема, у хворих на ШЛС-ТБ рівень успіху становив 77,6% в Африці, 80,4% — в Європі і 77,7% — в інших країнах. Більший успіх лікування в пацієнтів із ШЛС-ТБ, ніж у хворих на МР ТБ, пояснюється тим, що пацієнти з ШЛС-ТБ мали доступ до кращих ЛЗ (наприклад, лінезоліду, клофазиміну), які не в усіх країнах були доступні (на час дослідження) для хворих на МР ТБ. Із січня 2021 року

ВООЗ оновила визначення резистентного ТБ, додавши термін пре-ШЛС-ТБ (МР ТБ, додатково стійкий до фторхінолону останнього покоління). Визначення МР ТБ залишилося без змін. Так само летальність була набагато вищою в Африці (23,9%), ніж у Європі (3,5%) і в інших країнах (6,1%).

Результати масштабного дослідження GTN загалом узгоджуються з даними інших випробувань. В аналізі підгрупи з 57 тяжких пацієнтів, які потребували ад'ювантної хірургії, коефіцієнт конверсії культури дорівнював 90%, а загальний показник успішності — 69,1%. Південно-африканське дослідження (n=19617) показало зниження втричі смертності від усіх причин в осіб, які лікувалися за допомогою бедаквіліну, проти тих, хто отримував лікування без нових препаратів. У великому метааналізі (n=12030) даних пацієнтів із МР ТБ тільки невелика частка осіб отримувала бедаквілін. 431 особа з 491 (87,8%) хворого досягла успіху в лікуванні. Попередні результати проекту Challenge-TB продемонстрували, що в пацієнтів, які отримували бедаквілін, на 6-му міс терапії в 71% відбулася конверсія культури, при цьому успішність лікування становила 58,8%. Померло 23,5% пацієнтів, в 11,8% лікування було невдалим, 4,7% учасників було втрачено для подальшого спостереження. Звіт з Індії (проміжний аналіз) показав 83% конверсії культури в середньому впродовж 60 днів у пацієнтів, які отримували бедаквілін. В Есватіні між 2015 та 2018 роками 355 пацієнтів розпочали лікування новими ЛЗ (бедаквілін і/або деламанід), з яких 109 отримували лише бедаквілін із кінцевими результатами. Зі 109 пацієнтів у 80 лікування виявилося успішним (73,4%, результат узгоджується з результатами дослідження GTN), 18 (16,5%) померли (цей показник перевищує рівень смертності, за даними GTN, але в Есватіні була вищою поширеність ВІЛ-інфекції — 72,3%), в 1 пацієнта лікування було неуспішним, 1 (0,9%) учасник був втрачений для подальшого спостереження, а 9 (8,3%) все ще перебували на лікуванні через 24 міс терапії.

Дослідження GTN мало кілька сильних сторін, зокрема кількість країн-учасниць (29) з усіх континентів, великий обсяг вибірки (наскільки відомо, це одне з найбільших таких досліджень), проспективний дизайн і точність зібраної інформації. Також дуже важливим моментом є те, що більшість країн/штатів/регіонів (24/29) надали дані про всіх пацієнтів, які отримували бедаквілін і деламанід упродовж досліджуваного періоду.

Одним із обмежень (загальним для всіх подібних випробувань) є неможливість приписування результатів до конкретного препарату, оскільки схеми лікування за своєю суттю є поліфармакологічними. Другим обмеженням було включення в дослідження малої кількості педіатричних пацієнтів (27 осіб віком до 18 років) і хворих на ВІЛ-інфекцію (n=67; 7,7%), що не дало можливості провести конкретний субаналіз.

Дослідження надалі оцінюватиме ранні й остаточні результати лікування відповідно до періодичного оновлення даних, доки «когорта» залишатиметься «жива». Адже вона дає можливість оцінити нові методи лікування та їх комбінації за порівняно короткий час, що особливо важливо, з огляду на суттєві варіації в міжнародних настановах і персоналізовану терапію МР ТБ. Цей підхід допоможе країнам-учасникам оцінити якість лікувальних послуг, які надаються хворим на ТБ, мінімізувати ризик побічних ефектів лікування, зменшити рівень втрати працездатності і покращити якість життя пацієнтів.

Таким чином, результати дослідження Глобальної туберкульозної мережі показує важливість доступу пацієнтів в усьому світі до таких ефективних препаратів, як бедаквілін. Він дає можливість застосовувати пероральний, менш токсичний і коротший, режим терапії у хворих на МР ТБ, що значуще покращує виживаність пацієнтів.

Реферативний огляд Koirala S., Borisov S., Danila E. et al. Outcome of treatment of MDR-TB or drug-resistant patients treated with bedaquiline and delamanid: Results from a large global cohort. Pulmonology, <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.02.006>

Підготувала Анастасія Романова

CP-240409

О.К. Яковенко, к. мед. н., завідувач відділення пульмонології та інфекційного відділення № 2 КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської облради, експерт із пульмонології УОЗ ОДА, член Європейського респіраторного товариства, **С.Л. Гріфф**, заступник директора Інституту патології HELIOS Kliniken Berlin (м. Берлін, Німеччина), **О.В. Дудар**, директор КП «Волинська обласна клінічна лікарня», **Р.М. Біднюк**, судинний хірург, **Н.В. Бобрик**, невролог, **Т.М. Галькевич**, пульмонолог, **П.А. Гащишин**, анестезіолог, **Л.О. Івлева**, нефролог, **В.П. Капець**, хірург (кардіохірург), **І.В. Кобилан**, пульмонолог, **І.О. Кобилан**, невролог, **О.І. Критюк**, алерголог, **І.В. Манзій**, гастроентеролог, **Л.П. Мілінчук**, лікар-лаборант, **В.Л. Недільський**, хірург (проктолог), **А.А. Приймак**, хірург (проктолог), **Л.Я. Романів**, алерголог, **Р.Б. Сидор**, офтальмолог, **Ю.С. Філіпчук**, анестезіолог, **С.М. Шевчук**, ендокринолог, **М.В. Рекачук**, лікар-патологоанатом, КП «Волинська обласна патологоанатомічне бюро» Волинської облради, **О.Г. Ханін**, Волинський національний університет ім. Лесі Українки, **Т.Л. Яковенко**, пульмонолог, ТОВ «Клініка алергії та кашлю» (м. Луцьк)

Тяжкий перебіг COVID-19: досвід 2020 року

Вступ

Восьмого грудня 2019 р. в м. Ухань (провінція Хубей, Китай) був офіційно зафіксований перший випадок пневмонії невідомої етіології. 31 грудня 2019 р. Китай прозвітував перед Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВОЗ) про 27 випадків пневмонії невідомої етіології, а 7 січня 2020 р. китайські науковці ідентифікували патоген нового коронавірусу під назвою SARS-CoV-2 [35]. 30 січня 2020 р. ВОЗ оголосила спалах захворювання надзвичайною ситуацією в галузі охорони здоров'я, що спричинило міжнародне занепокоєння, заявивши про 7736 випадків захворювання і 170 летальних випадків унаслідок зазначеної інфекції в Китаї, та 83 підтверджених випадки поза Китаєм [30]. Станом на 20 лютого 2020 р. в Китаї зафіксовано 74 675 підтверджених випадків і 2121 летальний випадок від пневмонії, спричиненої новою інфекцією, та 1073 підтверджених випадки і 8 летальних випадків поза Китаєм [35].

11 березня 2020 р. ВОЗ оголосила спалах нового захворювання, спричиненого коронавірусом SARS-CoV-2 (коронавірусна хвороба 2019, COVID-19), глобальною пандемією [11]. Станом на 12.04.2020, згідно з епідеміологічними даними Інституту Хопкінса, був зафіксований 136 284 991 новий випадок COVID-19 і 2 940 601 летальний випадок унаслідок цього захворювання у 192 країнах і регіонах світу, у тому числі 1 913 415 випадків захворювання і 39 012 летальних випадків в Україні [7]. На сьогодні клінічний досвід вказує на те, що COVID-19 може мати дуже різноманітний перебіг, від безсимптомного, легкого до середньотяжкого, тяжкого і критичного, спричиняючи смерть [34].

Тяжкий перебіг COVID-19 встановлюють у разі сатурації кисню <94% при диханні повітрям на рівні моря, індексу оксигенації < 300 мм рт. ст., частоти дихання > 30/хв або легеневих інфільтратів > 50% [8].

Багато факторів, зокрема стать і супутні захворювання, є ключовими щодо визначення тяжкості і подальшого прогресування захворювання. Саме похилий вік є важливим фактором ризику тяжкого перебігу і смерті від COVID-19 [34].

Незалежним фактором ризику серед 10 найбільших у загальній популяції є цукровий діабет (ЦД), який призводить до прогресування COVID-19, особливо в людей похилого віку (співвідношення ризиків (hazard ratio – HR) = 1,79), а рівень глюкози крові >12,0 ммоль/л асоціюється з тяжким перебігом COVID-19 [23]. Перебіг ЦД при COVID-19 ускладнює терапію системними глюкокортикоїдами (СГК), зокрема дексаметазоном (ДМ). Незважаючи на доведену ефективність ДМ в дозі 6 мг/добу протягом 10 днів у лікуванні тяжкого перебігу COVID-19 (дослідження RECOVERY), ця «низька доза ДМ» фактично в 5-6 разів перевищує терапевтичну замісну дозу СГК, що, зі свого боку, посилює гіперглікемію у хворих на ЦД, викликає не діагностований ЦД, а в тих, хто має ризик ЦД, може спричинити гіперглікемію і ЦД, індукований ГК [13].

На момент оцінки клінічного стану окрім підвищеного рівня глюкози крові є багато інших лабораторних показників, які залежать від перебігу COVID-19 [3]. Частина лабораторних маркерів, таких як високий рівень феритину, тропоніну, С-реактивного білка (СРБ) та Д-димеру (ДД), асоціюється з тяжким перебігом COVID-19 і смертністю, а патологічні гематологічні зміни, у тому числі нейтрофілія, лімфопенія, еозінопенія, і показники зниження функції нирок пов'язані з більшим ризиком тяжкого перебігу COVID-19 у лікарні [28].

Також одним із незалежних прогностичних лабораторних біомаркерів, який впливає на прогресування пневмонії в пацієнтів із COVID-19, є нейтрофільно-лімфоцитарний індекс (НЛІ), адже саме кількість лейкоцитів, а також співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів та лімфоцитів і моноцитів є показниками системної запальної реакції.

Так, в одному з досліджень було показано, що клінічні симптоми ставали дедалі тяжчими, а прогресування від моменту поступлення до реанімації, лікування та виписки або механічної вентиляції було швидшим пацієнтів віком ≥ 49,5 року за умови НЛІ ≥ 3,3 в 46,1% пацієнтів із легким перебігом COVID-19, який трансформувався в тяжкий [1]. Тяжкий перебіг COVID-19 зазвичай розвивається приблизно через тиждень після появи перших симптомів і зазначається в 14% пацієнтів із симптомами, які мають високий ризик тривалого і критичного перебігу захворювання, що загрожує смертю (рис. 1) [10].

Прогресуюча дихальна недостатність (ДН) розвивається в пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 незабаром після появи задишки і гіпоксемії. Такі пацієнти зазвичай відповідають критеріям гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) [10].

Більшість пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 мають лімфопенію, а деякі – тромбоемболічні ускладнення, ураження нервової системи, гостре пошкодження міокарда, печінки і нирок [10]. Вірус SARS-CoV-2 може не лише спричинити пошкодження нирок, але й ускладнити перебіг і лікування вже наявного захворювання і збільшити ймовірність летального кінця в зазначеній категорії хворих [32].

Найпоширенішими проявами ураження нервової системи в пацієнтів із COVID-19 є міалгії (від 1,8 до 32,4%), головний біль

(1,8-20,4%) і порушення свідомості (1,8-21,3%) [5, 26]. Описані неспецифічні енцефалопатії (у 13-40% неврологічних ускладнень), випадки постінфекційних синдромів, таких як гострий розсіяний демієлінізуювальний енцефаломієліт, гостра енцефалопатія, енцефаліт Бекерстафа, генералізований міоклонус, гострий поперечний мієліт, лімбічний енцефаліт, ішемічні інсульти (1,3-4,7% випадків коронавірусної хвороби), геморагічний інсульт, церебральний венозний тромбоз, PRES-синдром (posterior reversible encephalopathy). Описані ураження периферичної нервової системи при COVID-19 представлені синдромом Гійєна–Барре, краніальними поліневритами, лицевою диплегією, ізольованими окоруховими розладами, міопатіями [15]. Крім ураження нервової системи мають місце офтальмологічні прояви тяжкого перебігу COVID-19 у вигляді ретинопатії і тромботичної оклюзії центральної вени сітківки одного або обох очей [2, 24, 33].

Тяжкий перебіг COVID-19 може супроводжуватися порушеннями серцевого ритму, рабдоміолізом, коагулопатією і шоком, що пов'язано із запаленням, яке можна діагностувати як клінічно, так і лабораторно – на основі високої температури тіла, тромбоцитопенії, гіперферитинемії і підвищення рівня СРБ та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) [10].

Наукова література і засоби масової інформації, для яких коронавірусна хвороба є чи не найголовнішим «нюзмейкером» вже другий рік поспіль, публікують, що ДН при COVID-19 являє собою нову сутність. Описані клінічні випадки пацієнтів із COVID-19 демонструють ДН з помірною і тяжкою гіпоксемією та гострими двосторонніми легеневидами інфільтратами, ГРДС, найтяжчими формами гострої травми легень (ГТЛ) і гістопатологічно асоціюються з різними проявами, такими як дифузне альвеолярне пошкодження (ДАП), гостра фібриозна організуюча пневмонія (ГФОР), а також фіброзні зміни в пацієнтів із тривалим перебігом захворювання [19]. Судинні тромбози і мікротромбози часто спостерігають при ДАП, навіть за відсутності системної гіперкоагуляції. Вважають, що вони є наслідком місцевого запалення. При пневмонії, асоційованій із COVID-19, мікротромбоз малих і середніх судин був зазначений у 57% випадків, тоді як у разі пневмонії, зумовленої H1N1, мікротромбози спостерігали в 24% випадків [19].

Рівень ІЛ-6 корелює зі ступенем тяжкості COVID-19, що свідчить про імунну дисрегуляцію і ГРДС, які можуть впливати на його рівень, а накопичення

лімфоцитів і запальних моноцитів, ендотеліт, апоптоз, тромбоз і ангиогенез у легенях пацієнтів із COVID-19 свідчать про те, що судинне запалення і дисфункція сприяють розвитку патофізіологічних ознак тяжкої пневмонії при COVID-19 [16].

COVID-19 також характеризується станом прокоагуляції, який може призвести до летальних тромбоемболічних подій [14]. Найчастіше повідомляють про коагуляцію і фібринолітичну аномалію, асоційовану зі збільшенням рівня ДД, і його зв'язок із прогнозом захворювання. Патофізіологія дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ), асоційованого з COVID-19, значно відрізняється від такої в разі септичного ДВЗ-синдрому. Необхідно зазначити, що при коронавірусній хворобі мають місце ускладнення як тромботичного, так і геморагічного характеру. Тромбоз при COVID-19 охоплює макро- й мікротромбоз, діагностика останнього залежить від маркерів коагуляції і фібринолізу [14].

У низці досліджень описано високу поширеність вовчакового антикоагулянту (ВА), що може принаймні частково пояснити профіль прокоагулянтів при COVID-19, проте не було доведено асоціації ВА зі смертністю і необхідністю штучної вентиляції легень (ШВЛ) у тих, хто вижив [6]. ВА є лабораторним маркером антифосфоліпідного синдрому (АФС), проте, щоб стверджувати про наявність вторинного АФС на підставі ВА, цей лабораторний тест, як і інші антифосфоліпідні антитіла, мають бути позитивними через 12 тиж за наявності чітких клініко-лабораторних критеріїв АФС [38].

Ураховуючи виникнення ДН, важливим аспектом ведення пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 є рання киснева терапія після появи симптомів гіпоксії, оскільки було доведено, що ранній початок оксигенотерапії пов'язаний із меншою смертністю в цій категорії пацієнтів [20]. Безумовно важливим є ретельний контроль дихального статусу, щоб вчасно визначити потребу в ШВЛ [10].

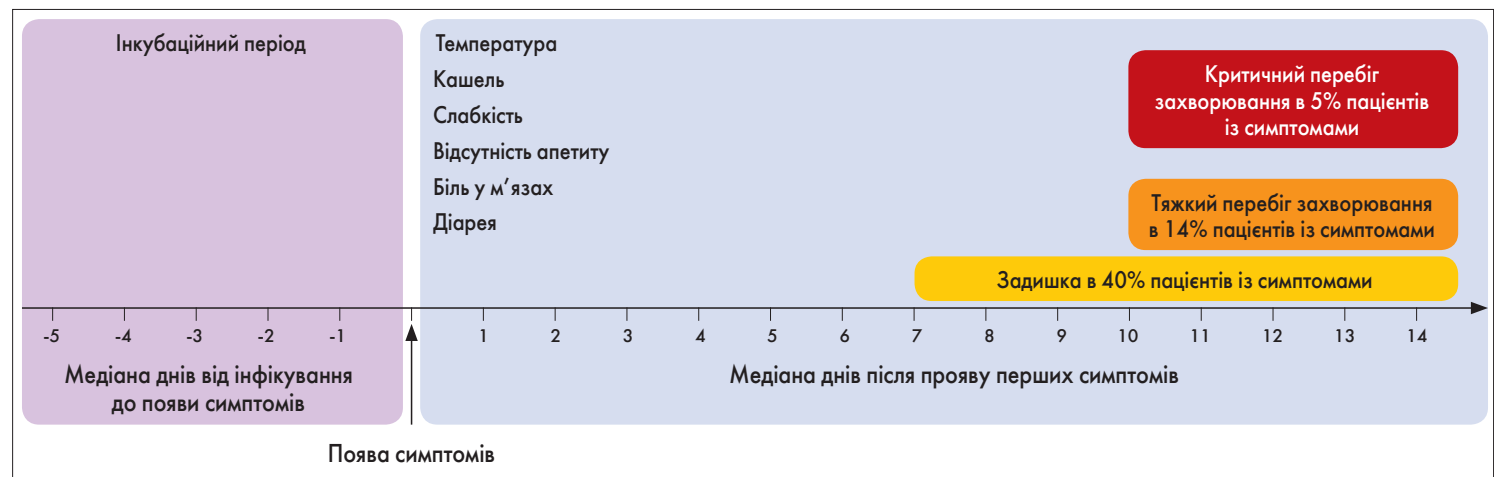


Рис. 1. Шкала часу

Пацієнтам із тяжким перебігом COVID-19 рекомендоване застосування ДМ, про що свідчать дані рандомізованого клінічного дослідження RECOVERY. При застосуванні ДМ спостерігали зниження смертності протягом 28 днів серед пацієнтів із тяжким перебігом захворювання, що перебували на ШВЛ або кисневій терапії [27].

Для профілактики тромбозів при коронавірусній хворобі треба вводити лише профілактичні дози антикоагулянтів [10], оскільки терапевтичні їх дози в пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 не покращують виживаність у лікарні та не знижують кількість днів перебування в стаціонарі порівняно зі звичайною фармакологічною тромбопрофілактикою [25].

Основні напрями терапії COVID-19 можна розподілити на:

- противірусне лікування;
- лікування цитокінового шторму;
- лікування тромбозів [14].

Оскільки реплікація SARS-CoV-2 є чинником різноманітних, у тому числі й тяжких, клінічних проявів COVID-19, у світі активно досліджують ефективність і безпеку противірусних засобів. Ця група препаратів пригнічує потрапляння вірусу через рецептор ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2) і трансмембранну серинову протеазу-2. З огляду на те, що реплікація вірусу може бути особливо активною на початку COVID-19, противірусна терапія може мати найбільший вплив до того, як хвороба перейде в гіперзапальний стан, який може зумовлювати пізні, тяжчі, стадії захворювання, у тому числі критичний перебіг COVID-19.

На сьогоднішній день управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (Food and Drug Administration, FDA, USFDA) схвалено поки єдиний противірусний препарат для лікування COVID-19 із класу нуклеотидних аналогів – ремдесивір [8]. Було доведено, що цей противірусний препарат перевершив плацебо щодо скорочення часу до одужання в дорослих пацієнтів, які були госпіталізовані з приводу COVID-19 і мали дані за інфекцію нижніх дихальних шляхів [17].

Інші імуномодулювальні агенти, які зараз запропоновані для лікування тяжкого перебігу COVID-19, у тому числі пасивна імунотерапія реконвалесцентною плазмою, моноклональні нейтралізуючі антитіла й інгібітори ІЛ-1, вивчають у рамках рандомізованих досліджень, оскільки ризики і переваги цих методів лікування поки невідомі [10].

До препаратів, які вже довели свою ефективність у лікуванні тяжких форм COVID-19, належать моноклональні антитіла до рецептора ІЛ-6 – тоцилізумаб (ТЦМ) – і доведений імуноглобулін. Перші повідомлення про застосування ТЦМ при COVID-19 були опубліковані на основі результатів когортних досліджень, проведених у Китаї, Італії і Франції, що згодом дало поштовх для таких клінічних досліджень, як REMAP-CAP, RECOVERY і COVACTA. Перший позитивний досвід застосування ТЦМ для лікування COVID-19 був отриманий у Китаї в період з 5 по 14 лютого 2020 р., коли 21 пацієнт із тяжким COVID-19 отримав цей препарат. Було продемонстровано, що призначення ТЦМ ефективно покращує клінічні симптоми і загальний стан у когорті пацієнтів із тяжким перебігом коронавірусної хвороби [31].

В Італії з 21 лютого по 30 квітня 2020 р. у багатоцентровому ретроспективному дослідженні за участю пацієнтів із тяжкою пневмонією (n=544), асоційованою з COVID-19, вивчали ефективність і безпечність застосування ТЦМ. Препарат вводили внутрішньовенно (по 8 мг/кг у двох інфузіях з інтервалом 12 год) або підшкірно (по 162 мг, двома дозами одночасно, по одній у кожне стегно). У результаті було повідомлено про зниження ризику

потреби в механічній вентиляції легень і летальних наслідків [22].

У Франції в період з 1 по 13 квітня 2020 р. 21 пацієнт із тяжким перебігом коронавірусної хвороби отримав ТЦМ, у результаті спостерігали достовірне зменшення частоти скерування таких хворих до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) і летальних наслідків [18]. Водночас, згідно з опублікованими даними дослідження COVACTA, в якому брали участь госпіталізовані пацієнти з тяжкою пневмонією, асоційованою з COVID-19, яким було призначено ТЦМ, на 28-й день дослідження не було досягнуто ані первинної кінцевої точки дослідження, а саме покращання клінічного стану, ані вторинної кінцевої точки щодо зниження смертності таких пацієнтів. Проте препарат продемонстрував хороший профіль безпеки. Також спостерігали позитивну тенденцію щодо скорочення часу до виписки зі стаціонару в пацієнтів, які отримували ТЦМ [16].

Загальні результати дослідження RECOVERY показали, що застосування ТЦМ сприяло зниженню смертності від усіх причин через 28 днів (29% пацієнтів, що отримали ТЦМ, проти 33%, що отримували звичайне лікування, померли до 28-го дня; відносний ризик (RR) 0,86; 95% довірчий інтервал (CI) 0,77-0,96), проте аналіз підгрупи на користь ТЦМ показав, що смертність знижувалася серед учасників, які також отримували СГК (RR 0,80; 95% CI 0,70-0,90); жодної користі серед тих, хто отримував ТЦМ без СГК, не спостерігали [8].

Результати дослідження REMAP-CAP, яке включало групу хворих із критично тяжким перебігом захворювання, яким була потрібна респіраторна підтримка і які були госпіталізовані до ВІТ, показали, що тих з його учасників, які на додаток до СГК (а саме ДМ) отримували ТЦМ, у середньому виписували з реанімації на 7-10 днів раніше. Летальність серед них була на 24% нижчою, ніж у контрольній групі, у якій застосовували лише рекомендовані стандарти лікування, у тому числі СГК. Також застосування ТЦМ сприяло зменшенню внутрішньолікарняної смертності (28% пацієнтів після ТЦМ проти 36% після звичайної терапії) і збільшенню кількості днів без респіраторної підтримки (10 днів у групі ТЦМ проти 0 днів у звичайній групі лікування; 1,64; 95% CI 1,25-2,14) [8].

У 2020 р. група українських учених провела клінічне дослідження з оцінки ефективності препарату доведеного імуноглобуліну Біовен у комплексній терапії пацієнтів із пневмонією, спричиненою коронавірусною інфекцією COVID-19/SARS-CoV-2 2020 (код дослідження: 2020-BV-BPID ClinicalTrials.gov: NCT04500067) [37]. Дослідження проводилося в Україні в 9 клініках. Внутрішньовенний імуноглобулін Біовен застосовувався в комплексній терапії пацієнтів із пневмонією, спричиненою коронавірусною інфекцією, у дозі 0,8-1,0 г/кг упродовж 2 діб (курсова доза – 1,6-2,0 г/кг маси тіла). Препарат підтвердив

свою клінічну ефективність у даній категорії хворих, що проявлялося швидкою нормалізацією клінічного стану, зростанням абсолютної кількості лімфоцитів як одного з найбільш прогностично значущих критеріїв тяжкості COVID-19 і достовірним зменшенням летальності проти контрольної групи. Це пояснюється імуномодулювальною дією високих доз внутрішньовенного імуноглобуліну, що впливає на цитокіновий шторм, який вважається одним з основних патогенетичних механізмів тяжкого перебігу COVID-19 [37], що, зі свого боку, дало змогу з упевненістю внести цей препарат до Національного протоколу лікування COVID-19 [36].

Спільна еволюція вірусних і бактеріальних респіраторних збудників призвела до формування середовища, в якому вірусна інфекція створює умови для одночасного або вторинного інфікування бактеріальними збудниками, що веде до збільшення захворюваності і смертності і значно збільшує тягар захворювання на суспільство [21]. Незважаючи на те, що вірусно-бактеріальні ко-інфекції добре вивчені, дослідження, що детально описують їхній вплив під час пандемії COVID-19, ще тривають [29].

Спираючися на поточні обмежені дані, переважна більшість пацієнтів із доведеною респіраторною хворобою COVID-19, які поступають у лікарні, не мають бактеріальної ко-інфекції [12]. Проте, на жаль, антибіотики широкого спектра дії широко застосовують у пацієнтів із COVID-19. Є занепокоєння, що збільшення застосування антибактеріальних препаратів під час пандемії COVID-19 може посилити поточну глобальну пандемію антимікробної резистентності [4].

Доказова база щодо бактеріальних інфекцій при COVID-19 наразі обмежена. Повідомляється про бактеріальну ко-інфекцію при зверненні у 3,5% хворих на COVID-19, тоді як вторинні бактеріальні інфекції під час госпіталізації спостерігали в майже 15%. Наявні дані свідчать, що ризик розвитку вторинних інфекцій становить лише до 20% у пацієнтів із COVID-19, особливо в тяжко хворих [12].

Також у нещодавньому дослідженні, проведеному в США, бактеріальну ко-інфекцію в групі SARS-CoV-2-позитивних пацієнтів виявляли в 33%, де основним збудником був *Haemophilus influenzae* і *Staphylococcus aureus*. Загалом, у SARS-CoV-2-позитивних пацієнтів спостерігали меншу частоту бактеріальних ко-інфекцій, якщо порівняти з пацієнтами без SARS-CoV-2, в яких бактеріальну ко-інфекцію виявляли в 35% [29]. В іншому дослідженні у Франції було зафіксовано 28% випадків бактеріальної ко-інфекції при госпіталізації пацієнтів у реанімацію з тяжкою пневмонією, асоційованою з SARS-CoV-2, здебільшого пов'язану із *S. aureus*, *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* і *Enterobacteriaceae* spp. [9].

Нині антибактеріальну терапію (АБТ) при пневмонії, асоційованій із COVID-19, рекомендовано розпочинати лише після отримання культури відповідно

до місцевих і/або національних протоколів [12], а сама АБТ має бути раціональною і безпечною для пацієнта. Перш ніж застосовувати антибактеріальні препарати (АБП), необхідно отримати зразки культури мокротиння і крові, а також провести дослідження сечі на пневмококовий антиген. У тих випадках, коли була розпочата емпірична АБТ, але при обстеженні через 48 год не виявлено ознак бактеріальних збудників, застосування АБП варто припинити [12].

Ураховуючи актуальність проблеми, нами було проведено ретроспективне когортне дослідження з вивчення особливостей тяжкого перебігу COVID-19 у частини пацієнтів, які поступили в інфекційний стаціонар КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської облради (КП «ВОКЛ» ВОР) у 2020 р. [39]. У рамках дослідження проводили аналіз демографічних показників, лабораторних маркерів із гістопатологією легень померлих від COVID-19 і основних методів лікування, які вплинули на одужання або погіршили перебіг захворювання за відсутності етіотропної противірусної терапії. Усі показники в репрезентативних групах пацієнтів, які одужали (n=101) і померли (n=70), порівнювали з використанням статистичних методів інтервальної оцінки (довірчий інтервал), U-критерію Манна-Уїтні, біноміального критерію для показників, виміряних у дихотомічній шкалі, T-тесту для двох незалежних вибірок у разі, якщо показники мають нормальний розподіл (перевірку нормальності розподілу здійснювали за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова). Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програми IBM SPSS Statistics 26.

Із квітня по грудень 2020 р. в інфекційне відділення № 2 КП «ВОКЛ» ВОР поступило 724 хворих із COVID-19. У структурі захворюваності тяжкий COVID-19 становив 44,75% (n=324). Показник летальності становив 9,66% (n=70). Летальність у інфекційному відділенні становила 24,3% (n=17), летальність пацієнтів, які були переведені в реанімацію з палатами інтенсивної терапії (РПІТ), становила 75,7% (n=53), у тому числі 21,4% (n=15) хворих перебували на апараті ШВЛ.

Встановлена причина смерті (клінічний діагноз):

- Тяжкий COVID-19. Двобічна полісегментарна інтерстиціальна пневмонія COVID-19. ДН-ГРДС – у 65,7% (n=46).
- Тяжкий COVID-19. ДН-ГРДС із тромбоемболією легеневої артерії та іншими тромботичними ускладненнями – 10% (n=7).
- Тяжкий COVID-19. Двобічна полісегментарна інтерстиціальна пневмонія. ДН-ГРДС з асистолею – 15,7% (n=17).
- Тяжкий COVID-19. Двобічна полісегментарна інтерстиціальна пневмонія. ДН-ГРДС із нирковою недостатністю – 62,85%, у тому числі гострою нирковою недостатністю – 8,5% (n=6).

Наявність супутньої патології:

- обтяжений онкологічний анамнез – у 10% (n=7);
- супутня серцево-судинна патологія – 74,2% (n=52), у тому числі гостре порушення мозкового кровообігу (n=3), нестабільна стенокардія (n=3);
- ЦД до встановлення діагнозу COVID-19 – 47,1% (n=33), підвищений рівень глюкози сироватки >6,5 ммоль/л – у 88,57% хворих на тлі лікування ДМ в інфекційному стаціонарі (рис. 2).

У групі пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, які померли (n=70), середній показник дня захворювання на момент поступлення в стаціонар становив 9,89 дня (максимум 27, медіана 10, стандартне відхилення 4,927); середня кількість днів, проведених у стаціонарі до летального наслідку, становила 10,57 (максимум 29, медіана 9, стандартне відхилення 7,129);

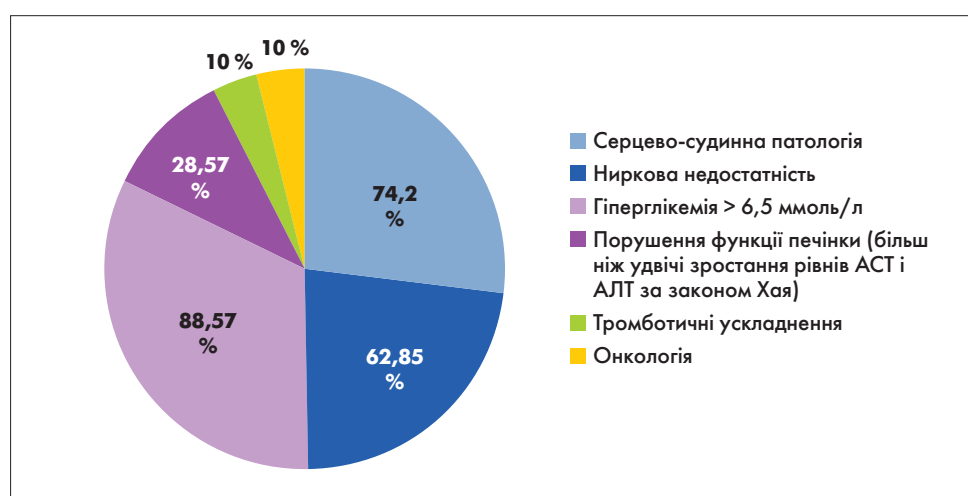


Рис. 2. Супутня патологія, асоційована з летальністю при COVID-19

Продовження на стор. 16.

О.К. Яковенко, к. мед. н., завідувач відділення пульмонології та інфекційного відділення № 2 КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської облради, експерт із пульмонології УОЗ ОДА, член Європейського респіраторного товариства, **С.Л. Гріфф**, заступник директора Інституту патології HELIOS Kliniken Berlin (м. Берлін, Німеччина), **О.В. Дудар**, директор КП «Волинська обласна клінічна лікарня», **Р.М. Біднюк**, судинний хірург, **Н.В. Бобрик**, невролог, **Т.М. Галькевич**, пульмонолог, **П.А. Гащишин**, анестезіолог, **Л.О. Івлева**, нефролог, **В.П. Капеч**, хірург (кардіохірург), **І.В. Кобилян**, пульмонолог, **І.О. Кобилян**, невролог, **О.І. Крицюк**, алерголог, **І.В. Манзій**, гастроентеролог, **Л.П. Мілінчук**, лікар-лаборант, **В.Л. Недільський**, хірург (проктолог), **А.А. Приймак**, хірург (проктолог), **Л.Я. Романів**, алерголог, **Р.Б. Сидор**, офтальмолог, **Ю.С. Філіпчук**, анестезіолог, **С.М. Шевчук**, ендокринолог, **М.В. Рекачук**, лікар-патологоанатом, КП «Волинське обласне патологоанатомічне бюро» Волинської облради, **О.Г. Ханін**, Волинський національний університет ім. Лесі Українки, **Т.Л. Яковенко**, пульмонолог, ТОВ «Клініка алергії та кашлю» (м. Луцьк)

Тяжкий перебіг COVID-19: досвід 2020 року

Продовження. Початок на стор. 14.

середня тривалість тяжкого COVID-19 становила 20,46 дня (максимум 39 днів, медіана 19,50, стандартне відхилення 7,624 дня). 85,71% (n=60) пацієнтів цієї групи були переведені в тяжкому стані з інших медичних закладів області і вже отримували лікування в інших інфекційних стаціонарах за місцем проживання.

У групі пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, які одужали (n=101), середній показник дня захворювання на момент поступлення в інфекційний стаціонар становив 8,35 дня (медіана 7, стандартне відхилення 3,943); середня кількість днів, проведених у стаціонарі до виписки, становила 20,90 (медіана 21, стандартне відхилення 6,927); середня тривалість тяжкого COVID-19 становила 29,86 дня (максимум 61 день, медіана 29, стандартне відхилення 8,392). 61,53% (n=64) пацієнтів цієї групи також були переведені з інших медичних закладів області.

Серед пацієнтів із тяжким COVID-19, які померли (чоловіки n=43, жінки n=27), наймолодший пацієнт був віком 36 років, найстарший – 93 роки, середній вік $69,14 \pm 2,66$ року, 67% померлих були віком ≥ 65 років. Серед пацієнтів із тяжким COVID-19, які вижили, наймолодший вік становив 23 роки, найстарший – 88 років, середній – $60,33 \pm 2,33$ року. Середній вік у групі пацієнтів, що померли, виявився значно вищим за такий у групі, що одужали. У групі пацієнтів, які одужали, частка хворих віком молодше 65 років була значно вищою, що мало позитивний вплив на одужання (рівень значимості U Манна–Уїтні 0,000).

Було перевірено, чи є статистично значуща відмінність між середнім віком пацієнтів однієї статі, які одужали і не одужали. У групі жінок немає статистично значущої різниці між середнім віком тих, хто одужав ($61,59 \pm 3,61$) і не одужав ($66,75 \pm 5,03$). Натомість у групі чоловіків спостерігалася значуща відмінність: пацієнти, що одужали ($59,06 \pm 3,28$), були в середньому молодшими за пацієнтів, що не одужали ($68,85 \pm 3,49$), причому ця різниця у віці з імовірністю 95% становила від 5 до 14,5 року.

У пацієнтів, які одужали (n=101) або померли (n=70), були зазначені такі скарги, які асоціювались із тяжким перебігом COVID-19: загальна слабкість, психотичні розлади, безсоння, синкопальні стани з порушенням свідомості, неврологічні розлади у вигляді парестезій, головного болю, аносмії, агевзії та клінічні прояви гострого порушення мозкового кровообігу і вірусного енцефаліту,

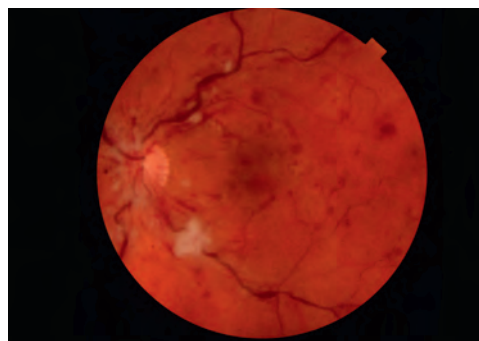


Рис. 3. COVID-19, одужання (3D OCT-2000 FA). Посттромботична ретинопатія внаслідок тромбозу центральної вени сітківки лівого ока (OS; тут і надалі – фото власних спостережень автора)



Рис. 4. Тяжкий перебіг COVID-19 з одужанням. Вірусна екзантема, асоційована із SARS-CoV-2. Множинні плямисто-папульозні висипання з петехіями і схильністю до злиття



Рис. 5. Тяжкий перебіг COVID-19 із фатальним кінцем. Обширні геморагічні висипання за типом плямистої пурпури з формуванням тонкостінних пухирів великих розмірів на тлі антибактеріальної пневмонії

порушення зору (рис. 3), біль у грудній клітці, кашель, задишка з відчуттям нестачі повітря, зниження толерантності до фізичного навантаження, нудота, блювання, пронос, спрага, ураження шкірних покривів (рис. 4–6) і слизових оболонок (рис. 7, 8), ексикоз (рис. 9), тромботичні ускладнення (рис. 10, 11), підвищення температури тіла.

При визначенні об'єктивного статусу температура тіла під час поступлення в пацієнтів, що одужали, значно відрізнялася від температури пацієнтів, що померли (рівень значимості U Манна–Уїтні 0,002). У середньому температура під час поступлення в пацієнтів, які одужали, була вищою (середній ранг значень температури для тих, хто одужав, – 95,56 проти 72,20 у пацієнтів, які померли) (рис. 12). У групі, що померли, мінімальна температура була $35,4^{\circ}\text{C}$, максимальна – 39°C , середня – $36,97^{\circ}\text{C}$ (медіана – 37°C , стандартне відхилення – 0,77), і лише 21,4% (n=15) пацієнтів, які померли, мали під час поступлення температуру вище 38°C . В обох досліджуваних групах частина лабораторних показників у пацієнтів із тяжким COVID-19 була поза межами нормальних референтних значень і асоціювалась із тяжким перебігом і смертністю (табл. 1).



Рис. 6. Тяжкий перебіг COVID-19 з одужанням. Сітчасте ліведо



Рис. 7. Тяжкий перебіг COVID-19 із фатальним кінцем. Афтозний стоматит і глосит, асоційований із SARS-CoV-2, на тлі АБТ

Було встановлено, що значний негативний вплив на процес одужання і кореляцію зі смертністю має рівень лейкоцитів $>11 \times 10^9$ (значимість U Манна–Уїтні 0,000), НЛП >3 (значимість U Манна–Уїтні 0,000; рис. 13), підвищений показник креатиніну >100 мкмоль/л (значимість U Манна–Уїтні 0,000; рис. 14), рівень загального білка <66 г/л (значимість U Манна–Уїтні 0,001; рис. 15) та підвищений рівень глюкози сироватки вище норми (значимість U Манна–Уїтні 0,001; рис. 16). Не встановлений значущий вплив на смертність таких лабораторних показників, як лімфопенія (значимість U Манна–Уїтні 0,844), гематокрит (значимість U Манна–Уїтні 0,391), СРБ (значимість U Манна–Уїтні 0,206), рівні печінкових ферментів АСТ (значимість U Манна–Уїтні 0,300) і АЛТ (значимість U Манна–Уїтні 0,169).

Було також встановлено, що в групі пацієнтів, які померли, відсоток тих, що мали рівень еритроцитів $<4 \times 10^{12}$ /л (анемія), і відсоток тих, що мали підвищений показник гематокриту ($>0,46$; тенденція до згущення крові), значуще перевищував відповідний відсоток у групі пацієнтів, які одужали. За допомогою біноміального критерію було встановлено, що відсутність анемії і нормальний гематокрит збільшують шанси вижити.

Водночас не вдалося встановити статистично значущого зв'язку між рівнем прокальцитоніну і ймовірністю одужання. У померлих середній показник



Рис. 8. Тяжкий COVID-19 з одужанням. Грибкове ураження слизових стінок зів, асоційоване із SARS-CoV-2, на тлі АБТ



Рис. 9. Тяжкий перебіг COVID-19 з одужанням. Знижений тургор шкіри внаслідок зневоднення



Рис. 10. Тяжкий перебіг COVID-19 з одужанням. Мікротромбоз і тромбоз гомілкових артерій, асоційований із підвищеними рівнями ДД і ВА



Рис. 11. Тяжкий перебіг COVID-19 з одужанням. Тромбоз підколінної і гомілкової артерій, асоційований із підвищеними рівнями ДД і ВА. Ургентна операція – тромбектомія з ампутацією лівої нижньої кінцівки

прокальцитоніну становив $0,54$ нг/мл (норма $0,01$ нг/мл), у групі осіб, які одужали, – $0,23$ нг/мл. Також не було виявлено статистично значущої відмінності між групами хворих, що одужали і померли, щодо показника тромбоцитопенії $<180 \times 10^9$. Однак у групі пацієнтів в яких рівень тромбоцитів був у нормі, частка тих, хто одужав, значуще перевищувала частку тих, що померли (рівень значущості 0,002).

Частину хворих із тяжким перебігом COVID-19 за клінічними показаннями також було обстежено на рівень ДД у групі пацієнтів, які вижили (n=30),

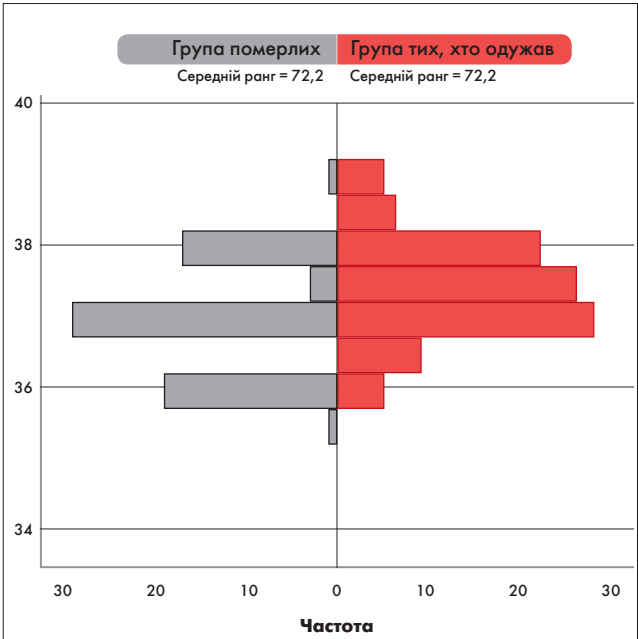


Рис. 12. Температура тіла за U-критерієм Манна-Уїтні для незалежних вибірок

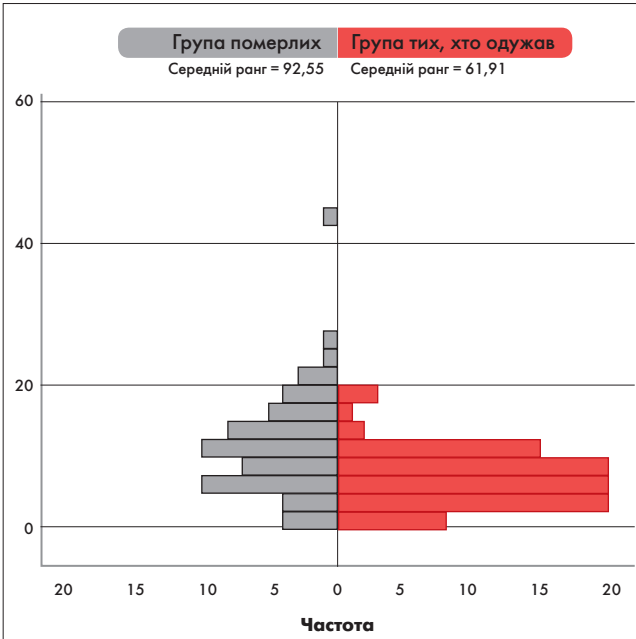


Рис. 13. НЛІ за критерієм U Манна-Уїтні для незалежних вибірок

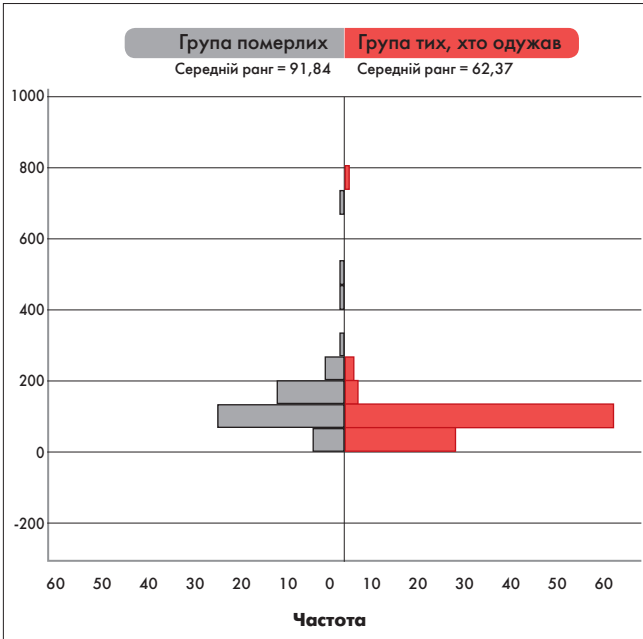


Рис. 14. Креатинін крові за критерієм U Манна-Уїтні для незалежних вибірок

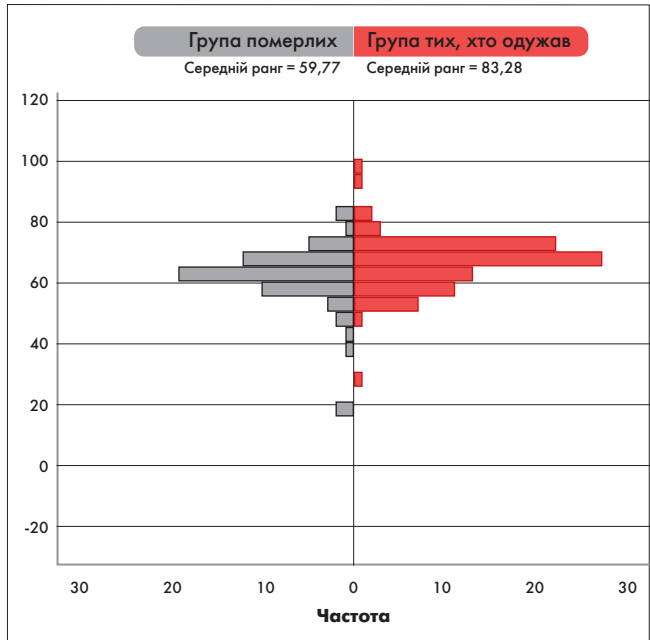


Рис. 15. Рівень загального білка крові за критерієм U Манна-Уїтні для незалежних вибірок

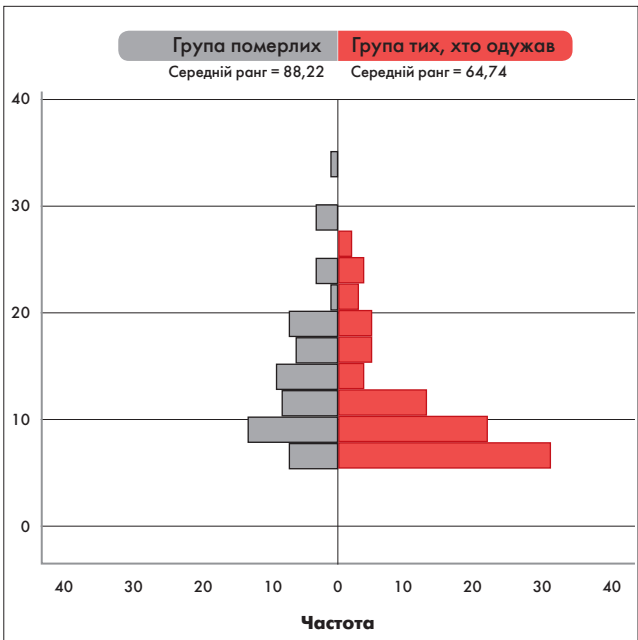


Рис. 16. Рівень глюкози крові за критерієм U Манна-Уїтні для незалежних вибірок

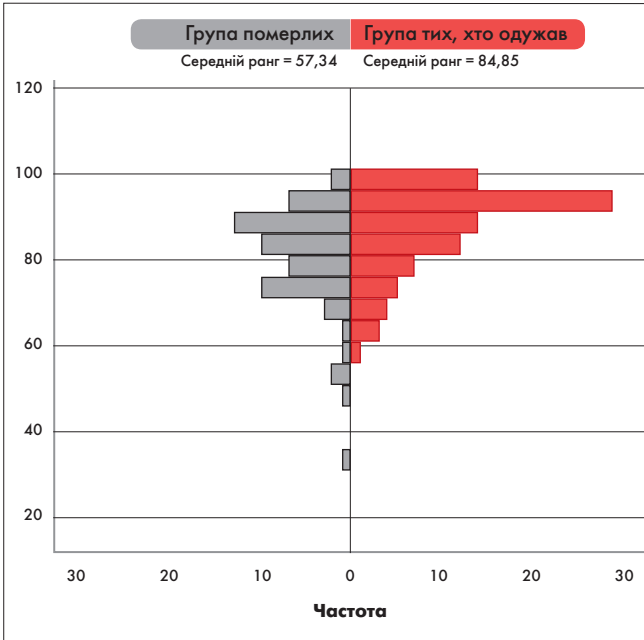


Рис. 17. Показник сатурації за критерієм U Манна-Уїтні для незалежних вибірок

і в групі померлих (n=16), підвищений рівень якого асоціювався з венозним і артеріальним тромбозом. Перевірка за біноміальним критерієм показала, що різниця між частками пацієнтів, що одужали і не одужали, не носить статистично значущого характеру (рівень значущості 0,227) незалежно від того, чи рівень ДД був нормальним, чи перевищував норму, тобто значущого впливу на смертність встановлено не було. Варто зауважити: вибірккові дані свідчать, що серед тих, хто одужав, приблизно однакова кількість пацієнтів мала нормальний і підвищений уміст ДД (73 і 63% відповідно), як і серед тих, хто не одужав (27 і 37% відповідно). Середнє значення показника ДД в групі пацієнтів, які одужали, — 1,82 нг/мл

(норма — до 0,5 нг/мл), у групі померлих — 2,14 нг/мл (норма — до 0,5 нг/мл). Також частину хворих із COVID-19 обстежували на ВА (n=66). Цей лабораторний маркер АФС був виявлений тільки в 21,2% хворих із COVID-19, у тому числі лише в 40% хворих із тяжким перебігом захворювання (n=14), і асоціювався з тяжкою ДН, інсультом і судинним тромбозом. Значення коефіцієнту кореляції Спірмена між тяжкістю перебігу захворювання і наявністю ВА, за нашими даними, дорівнює 0,603 (середній рівень) і є високо значущим, тобто можна констатувати, що наявність ВА пов'язана зі збільшенням тяжкості хвороби в загальній сукупності хворих, але зв'язок загалом має складний нелінійний характер.

Перевірка за біноміальним критерієм показала, що за наявності ВА ймовірність тяжкого перебігу хвороби є більшою з високим рівнем значущості (у вибірці 100% перевищення норми супроводжувалося тяжким перебігом). У разі відсутності ВА значущої відмінності між ймовірністю тяжкого і нетяжкого перебігу виявлено не було, і можна вважати рівномірним будь-який варіант перебігу в загальній сукупності пацієнтів із COVID-19.

Середній показник сатурації у хворих на COVID-19 під час поступлення в групі померлих пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 (n=70) становив 78,02% (мінімальний — 34%, максимальний — 96%, медіана — 81,00%, стандартне відхилення — 13,01%). Середній показник сатурації в останню добу життя на кисні — 78,84% (медіана — 79,50%). Середній показник парціального тиску кисню артеріальної крові під час лікування в цієї категорії хворих становив 49,95 мм рт. ст. із середнім показником рН артеріальної крові 7,34 (n=43).

Середній показник сатурації під час поступлення в групі пацієнтів із тяжкою пневмонією, асоційованою з COVID-19, які одужали (n=101), становив 85,38% (мінімальний — 55,00%, максимальний — 98,00%, медіана — 88%, стандартне відхилення — 9,65%). Середній показник сатурації перед випискою на кисні був 96% (медіана — 97%). Середній показник парціального тиску кисню артеріальної крові в групі тих, хто одужав, під час лікування становив 72,72 мм рт. ст. із середнім показником рН артеріальної крові 7,43 (n=44).

За допомогою U-критерію Манна-Уїтні була перевірена значущість відмінності показників сатурації під час поступлення в пацієнтів із тяжкою

COVID-19-пневмонією, які одужали або померли. У пацієнтів, які вижили, у середньому сатурація під час поступлення і частка хворих із сатурацією > 80% були вищими, якщо порівняти з групою померлих (значимість 0,000 згідно з U-критерієм Манна-Уїтні для незалежних вибірок; рис. 17).

За допомогою комп'ютерної томографії з високою роздільною здатністю (КТВРЗ) у групі пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, які померли (n=35), було діагностовано ураження площі паренхіми легень від 25 до 80% (середній показник — 58,85%), яка залежала від доби захворювання в день проведення КТВРЗ. У 50% випадків замість КТВРЗ була проведена рентгенографія органів грудної клітки (ОГК) у зв'язку з тяжкою ДН і відсутністю можливості доставити пацієнта на КТВРЗ. Під час КТВРЗ були зазначені такі радіологічні патерни: білатеральне, переважно дифузне, ураження паренхіми легень із патерном матового скла, «crazy paving»-патерн, патерн консолидації, пневмотораксу, пневмомедіастинуму з підшкірною емфіземою (рис. 18, 19).

Під час проведення КТВРЗ в групі пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, які одужали (n=60), ураження площі паренхіми легень було від 10 до 85% (середній показник — 40,67%). Площа ураження легень у день проведення КТВРЗ також залежала від доби захворювання. Під час обстеження КТВРЗ були виявлені такі радіологічні патерни: білатеральне, полісегментарне, переважно субплевральне ураження паренхіми легень із патерном матового скла, консолидації, організуючої

Таблиця 1. Окремі лабораторні показники в пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19		
Лабораторний показник	Група померлих (n=70)	Група тих, хто одужав (n=101)
Лейкоцитоз >11 тис./мм ³	71,4%	49%
Лімфопенія <1 тис./мм ³	40,0%	37,5%
Анемія <4 млн/мм ³	30,0%	17,3%
Тромбоцити <180 тис./мм ³	41,4%	25,7%
Гематокрит >0,46	30,0%	16,3%
Загальний білок <66 г/л	58,5%	32,6%
Зростання рівнів АСТ і АЛТ більш як удвічі	30,0%	30,7%
СРБ >5 мг/л	95,7%	97,1%
Глюкоза >6,5 ммоль/л	88,5%	83,6%
Креатинін >100 мкмоль/л	62,8%	29,3%

Продовження на стор. 18.

О.К. Яковенко, к. мед. н., завідувач відділення пульмонології та інфекційного відділення № 2 КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської облради, експерт із пульмонології УОЗ ОДА, член Європейського респіраторного товариства, **С.Л. Гріфф**, заступник директора Інституту патології HELIOS Kliniken Berlin (м. Берлін, Німеччина), **О.В. Дудар**, директор КП «Волинська обласна клінічна лікарня», **Р.М. Біднюк**, судинний хірург, **Н.В. Бобрик**, невролог, **Т.М. Галькевич**, пульмонолог, **П.А. Гащишин**, анестезіолог, **Л.О. Івлева**, нефролог, **В.П. Капеч**, хірург (кардіохірург), **І.В. Кобилан**, пульмонолог, **І.О. Кобилан**, невролог, **О.І. Критюк**, алерголог, **І.В. Манзій**, гастроентеролог, **Л.П. Мілінчук**, лікар-лаборант, **В.Л. Недільський**, хірург (проктолог), **А.А. Приймак**, хірург (проктолог), **Л.Я. Романів**, алерголог, **Р.Б. Сидор**, офтальмолог, **Ю.С. Філіпчук**, анестезіолог, **С.М. Шевчук**, ендокринолог, **М.В. Рекачук**, лікар-патологоанатом, КП «Волинська обласна патологоанатомічне бюро» Волинської облради, **О.Г. Ханін**, Волинський національний університет ім. Лесі Українки, **Т.Л. Яковенко**, пульмонолог, ТОВ «Клініка алергії та кашлю» (м. Луцьк)

Тяжкий перебіг COVID-19: досвід 2020 року

Продовження. Початок на стор. 14.

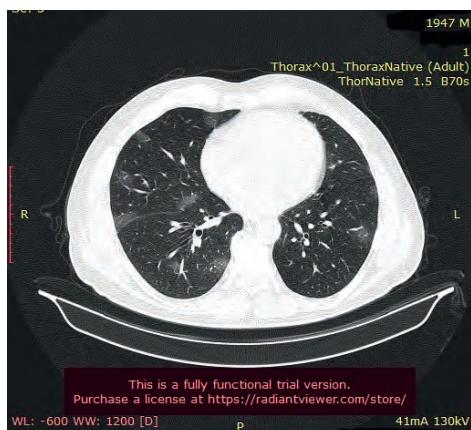


Рис. 18. Тяжкий перебіг COVID-19 із фатальним кінцем, КТБРЗ на 5-ту добу захворювання. Дебют двобічної полісегментарної інтерстиціальної пневмонії, патерн матового скла

пневмонії, деструктивної пневмонії, асоційованої з вторинною бактеріальною ко-інфекцією, пневмотораксом (рис. 20).

Під час лікування хворих у 2020 р. нами був помічений такий факт: жоден пацієнт із тяжким перебігом COVID-19, який вижив, не отримувач етіотропної противірусної терапії. Усім пацієнтам в умовах стаціонару 2020 року було надано допомогу згідно з протоколом МОЗ України: киснева терапія з високим потоком через носову канюлю або нереверсивну маску, а частині хворих в умовах РПІТ шляхом неінвазивної (СІРАР) або інвазивної вентиляції легень (ШВЛ), ДМ в стартовій дозі 6-16 мг/добу з поступовою деескалацією дози, еноксапарин у профілактичній дозі 0,4-0,8/добу і в лікувальній дозі при клінічних проявах тромботичних ускладнень і гострого коронарного синдрому, гідроксихлорохін у дозі 200 мг за схемою згідно з протоколом. Частина пацієнтів отримувала інфузійну терапію L-аргініну аспаратом і/або збалансованими ізотонічними електролітними розчинами в дозі 400-800 мл/добу з пероральною регідраційною терапією мінеральними водами під контролем оптиміального гідробалансу, збалансоване ентеральне харчування, у тому числі гідролізованими білковими сумішами, догляд і обмеження надмірної фізичної активності з прональною позицією в ліжку, симптоматичну терапію і терапію супутньої патології.

Частина пацієнтів отримала ТЦМ у дозі 400-800 мг/курс (n=54) і довенний імуноглобулін у дозі 0,4-1,6 г/курс (n=19). Крім того, пацієнти з COVID-19 отримували АБТ представниками таких груп антибіотиків, як макроліди, бета-лактами, фторхінолони і карбопенеми під час амбулаторного і стаціонарного лікування за місцем проживання, а також із моменту поступлення в інфекційний стаціонар № 2 та в РПІТ КП «ВОКЛ».



Рис. 21. Тяжкий перебіг COVID-19 з одужанням. Фурункульоз і флегмона шкіри обличчя, асоційовані із застосуванням ТЦМ

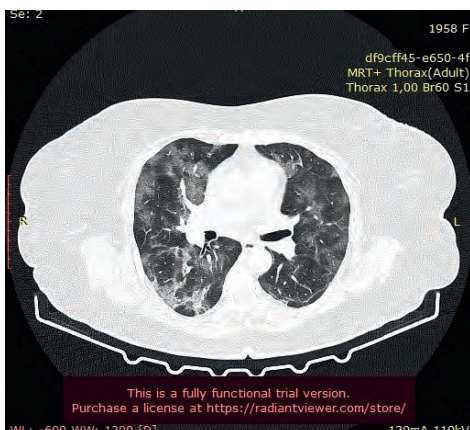


Рис. 19. Тяжкий перебіг COVID-19 із фатальним кінцем, КТБРЗ на 7-му добу захворювання. Дифузне ураження паренхіми легень, патерн матового скла, консолідації, патерн «crazy paving»

Нами була вивчена терапевтична ефективність і безпека ТЦМ у лікуванні тяжкого перебігу COVID-19 проти групи пацієнтів, які мали тяжкий перебіг COVID-19 і не отримували ТЦМ [40]. Пацієнти з тяжким перебігом COVID-19 отримували ТЦМ у дозі 400-800 мг/курс (n=54). 79,62% пацієнтам ТЦМ було призначено у дозі 400 мг/курс і в 20,38% – 800 мг/курс лікування. У середньому інфузія препарату відбувалася на 11,68 дня від початку захворювання і на 2,97 дня після поступлення в інфекційний стаціонар. Було виявлено, що 77,7% пацієнтів (n=42), які отримали ТЦМ і одужали, мали середній вік $59,40 \pm 2,946$ року, у тому числі 61,9% – були чоловічої статі. Лише у двох випадках були зафіксовані небажані явища (3,7%) – пірогенна реакція (n=1) і вторинна бактеріальна стафілококова інфекція шкіри: фурункульоз із флегмоною шкіри обличчя (n=1; рис. 21), що дає підстави зробити висновки про високий профіль безпеки ТЦМ.

У групі пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, які отримували ТЦМ і одужали, у 100% випадків спостерігали підвищені рівні СРБ із середнім значенням 114,1 мг/л (при нормі до 5 мг/л) і прокальцитоніну в 59,52% (n=25) із середнім значенням 0,35 нг/мл (при нормі 0,01 нг/мл). У 22,3% введення ТЦМ зупинило патологічний процес, і пацієнти з тяжким перебігом COVID-19 померли в РПІТ (n=12). Середній вік померлих, які отримували ТЦМ, становив $68,08 \pm 4,227$ року. Небажаних

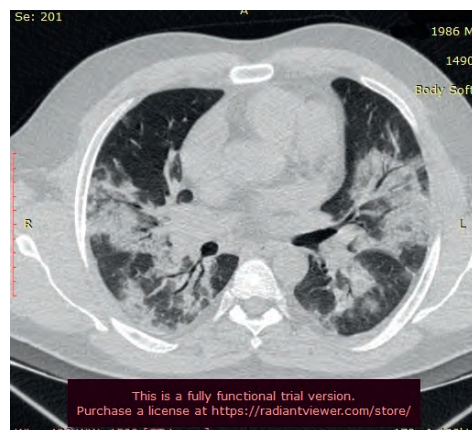


Рис. 20. Тяжкий перебіг COVID-19 з одужанням, КТБРЗ на 8-му добу захворювання. Патерн матового скла, консолідації, бронхографії, організуючої пневмонії

явищ, асоційованих із застосуванням ТЦМ, серед зазначеної групи пацієнтів виявлено не було.

На основі аналізу даних когорти пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, які одужали без ТЦМ (n=59) і мали середній вік $61,03 \pm 3,515$ року, було з'ясовано, що одужання не залежить від застосування ТЦМ. Проте нами було виявлено, що ТЦМ впливає на час лікування, час перебування в стаціонарі (рис. 22, 23) і зменшує ризик потрапити в РПІТ. Щодо ефективності

застосування ТЦМ у хворих із тяжким перебігом COVID-19, що вижили, були проведені порівняння ймовірності потрапити в РПІТ залежно від того, чи вони отримували (n=42) ТЦМ, чи ні (n=59). Для цього був проведений біноміальний тест для двох незалежних дихотомічних вибірок. Результати показали, що на рівні значущості 0,001 відносна частка пацієнтів, що потрапили в РПІТ, серед тих, кому не вводили ТЦМ, є значно більшою за відносну частку тих, кому цей препарат вводили.

Частина пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 отримувала довенний імуноглобулін у дозі 0,4-1,6 г/кг. На тлі використання довенного імуноглобуліну одужало 52,6% хворих (n=10), проте в 47,4% випадків (n=9) застосування довенного імуноглобуліну не дало своїх переваг.

Щодо застосування АБП при ускладненнях COVID-19, нами був виявлений цікавий факт: збільшення кількості застосовуваних АБП значуще асоціювалось із фатальним прогнозом – 76% пацієнтів, які померли, отримували ≥ 3 АБП (максимальна кількість АБП, які отримували пацієнти, становила 6 препаратів різних груп за весь період захворювання), тоді як у групі пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, які отримували лише один АБП, вижило 83%, а в групі, яка взагалі не отримувала АБП, вижило 88% (табл. 2).

Ураховуючи наявність лабораторних ознак ниркової недостатності в більшості хворих із тяжким перебігом COVID-19, які померли, ми проаналізували кількість фонових, коморбідних, патологій, яка призводить до хронічної ниркової недостатності (ХНН) – гіпертонічна хвороба, ЦД, подагра, – і провели кореляцію між ХНН, супутньою патологією і кількістю отриманих нефротоксичних АБП. Кореляції між рівнем креатиніну і кількістю супутніх патологій, що призводять до ниркової недостатності, а також між рівнем креатиніну

Таблиця 2. Вплив кількості АБП на ймовірність одужання пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19

Кількість АБП		Категорія (1 – одужання, 0 – ні)	N	Частка спостереження	Частка для перевірки	Точне значення (двустор)	
0	Група 1	1	7	0,88	0,50	0,070	
	Група 2	0	1	0,13			
	Усього		8	1,00			
1	Група 1	1	54	0,83	0,50	0,000	
	Група 2	0	11	0,17			
	Усього		65	1,00			
2	Група 1	1	29	0,73	0,50	0,006	
	Група 2	0	11	0,28			
	Усього		40	1,00			
3+	Оду- жання (1 – так)	Група 1	1	11	0,24	0,50	0,001
		Група 2	0	35	0,76		
		Усього		46	1,00		

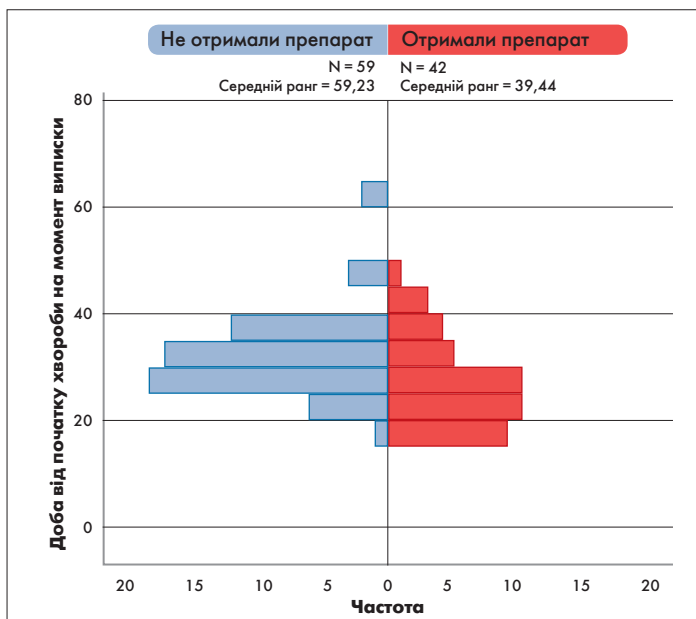


Рис. 22. Вплив застосування ТЦМ на час одужання пацієнтів із тяжким COVID-19 за U-критерієм Манна-Уїтні для незалежних вибірок

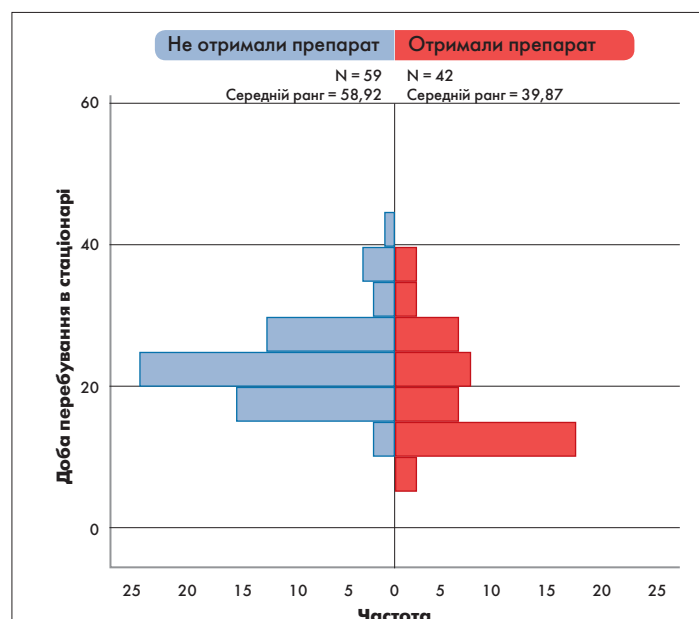


Рис. 23. Вплив застосування ТЦМ на час перебування в стаціонарі пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 за U-критерієм Манна-Уїтні для незалежних вибірок

Таблиця 3. Вплив кількості коморбідних патологій, які призводять до ХНН і можуть впливати на одужання пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19						
Кількість коморбідних захворювань		Категорія (1 – одужання, 0 – ні)	N	Частка спостереження	Частка для перевірки	Точне значення (двустор)
0–1 патологія	Група 1	1	39	0,57	0,50	0,275
	Група 2	0	29	0,43		
	Усього		68	1,00		
2–3 патології	Група 1	1	68	0,67	0,50	0,001
	Група 2	0	33	0,33		
	Усього		101	1,00		

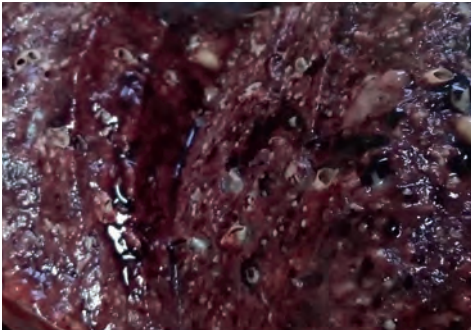


Рис. 24. Тяжкий перебіг COVID-19 із фатальним кілцем. Макропрепарат легень: ДАП (ГРДС), бактеріальна ко-інфекція

і кількістю застосованих АБП є значущими, хоча і слабкими (табл. 3).

Летальність у разі тяжкого перебігу COVID-19 в інфекційному стаціонарі № 2 КП «ВОКЛ ВОР» становила 9,66% (n=70), аутопсія була проведена в 14,2% (n=10) випадків. За результатами аутопсії основною причиною смерті була ДН із ГРДС, зумовлена ДАП (рис. 24).

За результатами патогістологічного дослідження секційного матеріалу легень, яке було проведено за допомогою віртуальної цифрової мікроскопії в Інституті патології HELIOS Kliniken Berlin (м. Берлін, Німеччина), ДАП було виявлено в 80%, ГФОП – 20%, геморагічний синдром (геморагії) – 30%, початковий фіброз легень – 20%, фіброз середнього ступеня – 30%, легеневої мікротромбоз (тромбоз малих вен) – 50% і бактеріальну суперінфекцію – у 20% (рис. 25, 26).

Обговорення

Представлене ретроспективне когортне дослідження показало, що основною причиною смерті від тяжкого перебігу COVID-19 була ДН із ГРДС, що підтверджувалося результатами патогістологічного дослідження у вигляді ДАП з іншими гістологічними змінами в легенях, таких як ГФОП, геморагічний синдром, вторинна бактеріальна інфекція і фіброз легеневої тканини.

До супутніх захворювань, які погіршують перебіг і прогноз COVID-19, можна віднести ниркову недостатність,

тромботичні ускладнення, які в частині випадків асоційовані з підвищеними рівнями ДД і ВА, супутню онкологічну патологію, серцево-судинну патологію і некомпенсований ЦД. Також нами виявлено, що прогноз захворювання в разі тяжкого перебігу COVID-19 залежить від своєчасного звернення та госпіталізації до розвитку тяжкої ДН, оскільки 85,71% померлих були переведені у тяжкому стані з інших медичних закладів, а середній показник сатурації крові під час поступлення в пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, які померли, становив 78,02% проти 85,38% у пацієнтів, які одужали.

Важливий демографічний фактор, що позитивно впливав на одужання, – молодший вік і жіноча стать. Окрім респіраторної та іншої симптоматики прогностичну роль щодо одужання відігравала температура тіла, яка значуще відрізнялась у групах пацієнтів із різними наслідками захворювання. У середньому температура тіла під час поступлення в пацієнтів, які одужали, була вищою, що може бути критерієм у раціональному виборі симптоматичного лікування пацієнтів із COVID-19 на догоспітальному етапі.

Із лабораторних показників найбільш негативними прогностичними критеріями були лейкоцитоз, високий НЛП, підвищений показник креатиніну як прояв ниркової недостатності, гіпопротеїнемія і високий рівень глюкози сироватки крові. Гіперглікемія >6,5 ммоль/л була виявлена у 88,57% пацієнтів, які померли, і у 83,6% пацієнтів, які одужали, і зазвичай асоціювалась із використанням ДМ. У 40% пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 був виявлений ВА, який асоціювався з тяжкою ДН, інсультом і судинним тромбозом, що дає можливість розглядати наявність вторинного АФС і асоційованих із ним тромботичних ускладнень.

За відсутності етіотропної противірусної терапії позитивно вплинуло на одужання і тривалість захворювання використання ТЦМ, а також, у частині випадків, застосування доведеного імуноглобуліну. Негативний вплив на одужання був

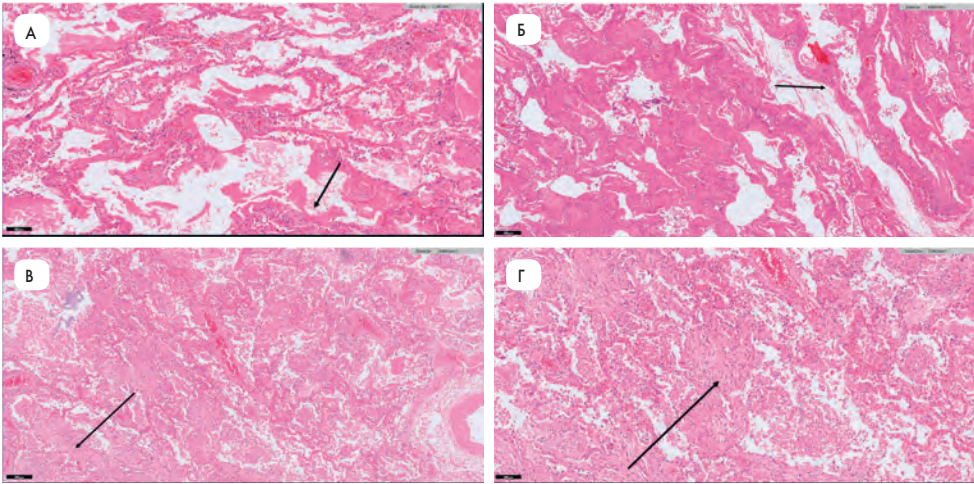


Рис. 25. Мікропрепарати легень пацієнтів, померлих від COVID-19 (гематоксилін-еозин, віртуальна цифрова мікроскопія). А. Тяжкий перебіг COVID-19. ДАП (ГРДС) без фіброзу. Гіалінові мембрани (x100). Б. Тяжкий перебіг COVID-19. ДАП (ГРДС) з фіброзом. Заміщення гіалінових мембран фіброзною тканиною, фіброзне потовщення альвеолярних перетинок (x50). В. Тяжкий перебіг COVID-19. ГФОП з початковим фіброзом. Фіброзна тканина замість колишнього гіаліну (x50). Г. Тяжкий перебіг COVID-19. ГФОП з фіброзом. Фіброзна тканина замість колишнього гіаліну (x100)

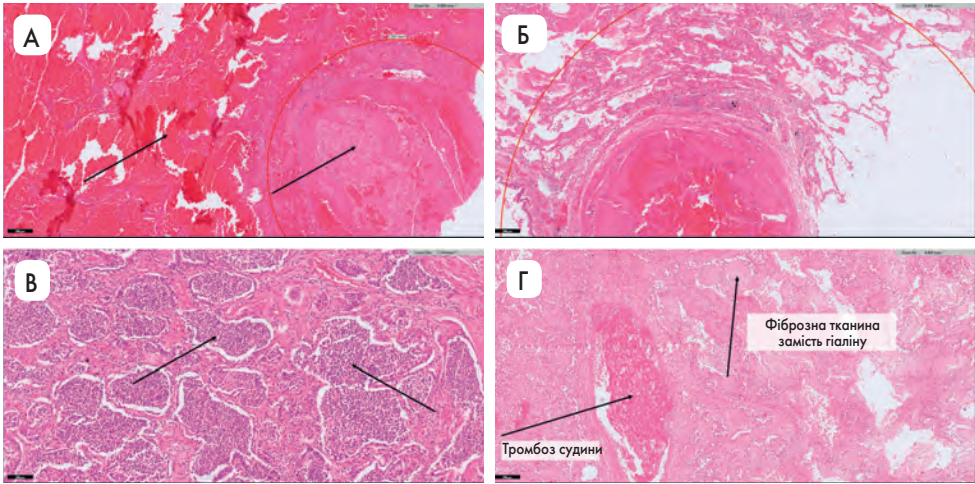


Рис. 26. Мікропрепарати легень пацієнтів, померлих від COVID-19 (гематоксилін-еозин, віртуальна цифрова мікроскопія). А. Тяжкий перебіг COVID-19. ДАП (ГРДС) з геморагією і тромбозом (x50). Б. Тяжкий перебіг COVID-19. ДАП (ГРДС) із тромбозом (x50). В. Тяжкий перебіг COVID-19. Вторинна бактеріальна інфекція. Численні гранулоцити в альвеолах (x100). Г. Тяжкий перебіг COVID-19. Організуюча пневмонія, фіброз із тромбозом (x50)

виявлений у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, які отримували ≥ 3 АБП; також була виявлена кореляція між рівнем креатиніну, кількістю супутніх патологій і кількістю застосовуваних АБП, що призводить до ниркової недостатності, яка погіршує прогноз у разі тяжкого перебігу COVID-19.

Література

- Yang A.-P. et al. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients International Immunopharmacology Volume 84, July 2020, 106504 <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106504>
- Invernizzi A. et al. Impending Central Retinal Vein Occlusion in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Ocul Immunol Inflamm. 2020 Nov 16;28(8):1290–1292. doi: 10.1080/09273948.2020.1807023. odf
- American College of Emergency Physicians. <https://www.acep.org/coronavirus/covid-19-field-guide/assessment/laboratory-abnormalities/>
- Ginsburg A.S., Klugman K.P. COVID-19 pneumonia and the appropriate use of antibiotics. Lancet Glob Health. 2020 Dec; 8(12): e1453–e1454. Published online 2020 Nov 11. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30444-7
- Arabi Y.M., Murthy S., Webb S. COVID-19: a novel coronavirus and a novel challenge for critical care. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05955-1>
- Gazzaruso C. et al. Lupus anticoagulant and mortality in patients hospitalized for COVID-19. Vol.: (0123456789) 1 3 Journal of Thrombosis and Thrombolysis <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02335-w>
- COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). <https://gisanddata.maps.arcgis.com>
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>
- Contou D., Claudon A. et al. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. Ann Intensive Care. 2020 Sep 7;10(1):119. doi: 10.1186/s13613-020-00736-x
- Berlin D.A. et al. Severe Covid-19. N Engl J Med 2020; 383:2451–2460. December 17, 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2009575
- Cucinotta D., Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. Acta Biomed. 2020 Mar 19;91(1):157–160. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397
- Elske Sieswerda, Mark G.J. de Boer et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19: an evidence based guideline. Clinical Microbiology and Infection 27 (2021) 61e66 <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.041>
- Rayman G., Lumb A.N. et al. Dexamethasone therapy in COVID 19 patients: implications and guidance for the management of blood glucose in people with and without diabetes. 02 August 2020 Diabetic Medicine <https://doi.org/10.1111/dme.14378>
- Asakura H., Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation Review Int J Hematol. 2021 Jan; 113(1):45–57. doi: 10.1007/s12185-020-03029-y. Epub 2020 Nov 7
- Hoffmann M. et al., SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor Cell 181, 271–280 April 16, 2020 Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Rosas I.O. et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. February 25, 2021. DOI: 10.1056/NEJMo2028700
- Beigel J., Tomashek K., Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. November 5, 2020 N Engl J Med 2020; 383:1813–1826 DOI: 10.1056/NEJMo2007764
- Klopfenstein T. et al. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. Med Mal Infect. 2020; (published online May 6.) DOI:10.1016/j.med-mal.2020.05.001
- Hariri L. et al. Lung Histopathology in Coronavirus Disease2019 as Compared With Severe Acute Respiratory Syndrome and H1N1 Influenza A Systematic Review. 159#1 CHEST JANUARY2021 73-84
- Long L. et al. Effect of early oxygen therapy and antiviral treatment on disease progression in patients with COVID-19: A retrospective study of medical charts

- in China. Published: January 6, 2021 <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009051>
- McCullers J.A. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. Nat Rev Microbiol. 2014; 12: 252–262. DOI: 10.1038/nrmicro3231
- Moreno-Pérez O. et al. Experience with tocilizumab in severe COVID-19 pneumonia after 80 days of follow-up: A retrospective cohort study. J Autoimmun. 2020 Nov;114:102523. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102523. Epub 2020 Jul 16
- Zhang P. et al. Risk factors associated with the progression of COVID-19 in elderly diabetes patients. Diabetes Research and Clinical Practice Volume 171, January 2021, <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108550>
- Gascon P. et al. Covid-19-Associated Retinopathy: A Case Report. Ocul Immunol Inflamm. 2020 Nov 16;28(8):1293–1297. doi:10.1080/09273948.2020.1825751.
- Zarychanski R. Therapeutic Anticoagulation in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary Report The REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC Investigators. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.10.2125274>
- Shereen M.A., Khan S., Kazmi A. et al. COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. J AdvRes.2020;24:91-8. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>
- The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. List of authors. February 25, 2021 N Engl J Med 2021; 384:693-704 DOI: 10.1056/NEJMo2021436
- Castro V.M. et al. Laboratory Findings Associated With Severe Illness and Mortality Among Hospitalized Individuals With Coronavirus Disease 2019 in Eastern Massachusetts JAMA Network Open.2020;3(10): e2023934. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.23934
- Singh V., Upadhyay P. et al. SARS-CoV-2 respiratory co-infections: Incidence of viral and bacterial pathogens. International Journal of Infectious Diseases 105(2021) 617–620. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.087>
- World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). Geneva: the Organization; 2020 [cited 2020 Feb 5]
- Xu X., Han M., Li T. et al. Effective Treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. <http://www.chinaxiv.org/abs/202003.00026> [accessed April 27, 2020]
- Han X., Ye Q. Kidney involvement in COVID-19 and its treatments. First published: 05 November 2020 <https://doi.org/10.1002/jmv.26653>
- Gaba W.H. et al. Bilateral Central Retinal Vein Occlusion in a 40-Year-Old Man with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. Am J Case Rep 2020 Oct 29;21: e927691.doi: 10.12659/AJCR.927691
- Chen Y. et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. Ageing Res Rev. 2021 Jan; 65:101205. doi: 10.1016/j.arr.2020.101205
- Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323(13):1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648
- Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02 квітня 2020 року № 762 (в редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 06 квітня 2021 року № 638). Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)».
- Рибаків А.Р. та співавт. Результати клінічного дослідження «Відкрите багатоцентрове дослідження з оцінки ефективності препарату Біовен, виробництва ТОВ «БІОФАРМА ПЛАЗМА», в комплексній терапії пацієнтів з пневмонією, що викликана коронавірусною інфекцією COVID-19 / SARS-CoV-2. Pain, Anaesthesia & Intensive Care.— 2020. — № 4. DOI: 10.25284/2519-2078.4(93).2020.220624.
- Яковенко О.К. та співавт. Антифосфоліпідний синдром під маскою легеневої патології, клінічні спостереження пульмонолога. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2019. — №7. — С. 14-23.
- Яковенко О.К. та співавт. Особливості перебігу важкого COVID-19 з летальним наслідком у мешканців Волинського регіону. Український пульмонологічний журнал. — 2021. — № 2. — С. 16-24.
- Яковенко О.К. та співавт. Клінічна ефективність тоцилізумабу в лікуванні важкого COVID-19 у мешканців Волинського регіону України. Біль, знеболення та інтенсивна терапія, 2021.

Резолюція IV Національного конгресу з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації

19-21 травня 2021 року,
м. Чернівці

IV Національний конгрес із клінічної імунології, алергології та імунореабілітації (далі – Конгрес) відбувся (в онлайн-режимі) на базі Буковинського державного медичного університету. У роботі Конгресу взяли участь 2500 фахівців з усіх областей України, зокрема обласні спеціалісти – алергологи й імунологи, сімейні лікарі і представники суміжних дисциплін. Проведено 3 пленарні засідання, 11 симпозіумів і лекції для практичних лікарів; заслухано 75 доповідей провідних спеціалістів із проблем імунопатогенезу та імунотерапії багатьох хвороб, особливо таких поширених, як бактеріальні й вірусні інфекції, у тому числі SARS-CoV-2, а також алергійних захворювань, зокрема в дітей. Було досягнуто консолідованої позиції ГО «Українське товариство фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації», Асоціації алергологів України, Асоціації дитячих алергологів України, Асоціації дитячих імунологів України.

Учасники Конгресу констатують, що **імунозалежні захворювання становлять одну з найважливіших проблем сучасної медицини внаслідок неухильного зростання захворюваності, негативного впливу на якість життя, ранньої інвалідизації пацієнтів.** На сьогодні залишається низка проблемних питань, вирішення яких на нинішньому переломному етапі розвитку української медицини стає нагальною проблемою як для центральної, так і для регіональної влади.

Оприлюднені й обговорені на заході доповіді свідчать про те, що **в більшості країн світу, у тому числі і в Україні, спостерігається зниження рівня імунологічної реактивності населення, зумовлене різними причинами: генетичними, екологічними, соціальними тощо. У результаті імунодефіцитів розвиваються інфекції, які мають схильність до хронізації процесу, формування ускладнень, що призводить до високого рівня інвалідності й смертності, зокрема і серед дитячої популяції.** До того ж порушення функцій імунної системи можуть обернутися найрізноманітнішими проявами: від алергопатології, аутоімунних захворювань, порушень фертильності до формування злоякісних пухлин (передусім лімфом), хвороб – і найперше в дітей та осіб похилого віку. Особливого значення набувають сучасна фундаментальна і прикладна імунологічна наука і практика в умовах пандемії COVID-19. При цьому особливості імунопатології в пацієнтів різного віку потребують персоналізованого підходу до діагностики, вибору лікувальної тактики, заходів профілактики і реабілітації таких пацієнтів.

Учасники Конгресу звертають увагу на те, що **в період пандемії SARS-CoV-2-інфекції особливої актуальності набувають нові наукові розробки в галузі імунодіагностики, імунотерапії та імунопрофілактики.**

Для підвищення якості медичної допомоги, посилення її профілактичної спрямованості, а також збереження і покращення здоров'я населення України учасники заходу (імунологи, алергологи, лікарі загальної практики – сімейної медицини, суміжних дисциплін, науковці, представники навчальних закладів вищої освіти і державних лікувальних установ) вважають за необхідне:

- ✓ Формувати єдину політику щодо розвитку алергології та імунології в Україні, кількості та якості роботи фахівців зі спеціальностей «алергологія», «клінічна імунологія», «дитяча алергологія» і «дитяча імунологія», брати участь у розробці національних програм у галузі охорони здоров'я, концепції і плану дій з її реформування.
- ✓ Переглянути й удосконалити галузеві стандарти з профілактики й лікування імунозалежних

і алергічних захворювань з урахуванням їх коморбідного перебігу на всіх рівнях надання медичної допомоги.

- ✓ Переглянути й удосконалити індикатори якості надання медичної допомоги хворим на імунологічні та алергічні захворювання лікарями загальної практики – сімейної медицини й іншими лікарями первинної ланки надання медичної допомоги.
- ✓ Делегувати відповідних фахівців для роботи в МОЗ України у складі фахових комісій та інших структур, які формують діяльність спеціалістів із фаху «алергологія» та «імунологія».
- ✓ Розробити і затвердити регіональні програми з профілактики й надання медичної допомоги хворим на імунозалежні й алергічні захворювання і забезпечити належне фінансування таких програм.
- ✓ Кафедрам (курсам) клінічної імунології та алергології закладів вищої медичної освіти надати пропозиції щодо вдосконалення підготовки фахівців у рамках міждисциплінарної інтеграції, створити умови для впровадження симуляційно-тренінгових технологій у практику фахової підготовки лікарів – імунологів і алергологів у системі додипломної і післядипломної освіти. Забезпечити організацію освітніх програм різного рівня для безперервного професійного розвитку лікарів.
- ✓ Звернутися до МОЗ України з проханням розширити додаткові функції професійних лікарських асоціацій імунологів і алергологів, зокрема в питаннях атестації лікарів, ліцензування, участі у відкритих тендерних закупівлях лікарських засобів, впровадженні нових методів діагностики, лікування і реабілітації хворих тощо.
- ✓ Сприяти розвитку міжнародного співробітництва з питань боротьби з імунозалежними та алергічними захворюваннями, розв'язання проблем їх коморбідного перебігу.
- ✓ Звернутися до Міністерства науки та освіти України щодо необхідності збереження в галузі 14 «Медичні науки» спеціальності імунологія та алергологія, яка нерозривно пов'язана з клінічними спеціальностями «алергологія», «клінічна імунологія», «дитяча алергологія» і «дитяча імунологія».

Для покращення медико-соціального супроводу осіб із вродженими помилками імунітету (первинними імунодефіцитами, ПІД) пропонуємо:

- створити Центр допомоги пацієнтам із ПІД (+18 років) із мультидисциплінарною командою фахівців;

- створити трансплантаційні одиниці для проведення аlogenної трансплантації кісткового мозку (ТКМ) для осіб із ПІД (розрахунок – 1 центр на 1 млн населення);
- сприяти наповненню Українського реєстру донорів кісткового мозку;
- звернутися до Національної служби здоров'я України з пропозицією щодо включення пакетів за нозологічними формами ПІД із забезпеченням імунологічного і генетичного обстеження;
- внести в номенклатуру ПІД препаратів абатацепт (для лікування дефіцитів CTLA4 і LRBA), еколізумаб (для лікування атипового гемолітико-уремічного синдрому), анакінра (для лікування аутозапальних захворювань), інфліксимаб і адаліумаб (для лікування запальних захворювань кишечника в осіб із ПІД).

Для розвитку й удосконалення трансплантаційної служби України реалізувати такі заходи:

- ✓ Створити мережу трансплантаційних центрів, до складу яких входили б: цілодобово працююча лабораторія з усіма без виключення необхідними дослідженнями; ліжка терапевтичного, реанімаційного, хірургічного профілів; необхідна діагностична і реанімаційна апаратура для встановлення факту смерті мозку і подальшого кондиціонування тіла донора; операційні; транспорт, у тому числі за необхідності – гелікоптер.
- ✓ Створити трансплантаційні одиниці для проведення аlogenної ТКМ в осіб із ПІД (розрахунок – 1 центр на 1 млн населення).
- ✓ Сприяти наповненню Українського реєстру донорів кісткового мозку.
- ✓ Підготувати лікарів-лаборантів (мікробіологів, імунологів, біохіміків) і лаборантів на курсах ТУ; лікарів-гістологів для проведення гістологічного дослідження біопатів трансплантатів із визначенням причини дисфункції трансплантата.
- ✓ Розглянути можливість підготовки «трансплантологів-терапевтів» із числа клінічних імунологів, які могли б взяти на себе більшу частину роботи з пацієнтами після трансплантації, зокрема оцінку функції трансплантата, корекцію імуносупресивної терапії і проведення лікувальних заходів у разі дисфункції трансплантата.

Президент ГО «Українське товариство фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації»

І. Кайдашев

Jesse S. Pelletier, Belachew Tessema, Samantha Frank та ін., США

Ефективність застосування повідон-йоду для обробки носової і ротової порожнин: фокус на антисептичні засоби проти SARS-CoV-2

Збудник важкого гострого респіраторного синдрому – SARS-CoV-2 – став причиною світової пандемії, що її було оголошено на початку 2020 року. У грудні 2019 року було зареєстровано лише декілька випадків COVID-19, але їх кількість згодом стрімко і невпинно зростала. Механізм передачі SARS-CoV-2-інфекції переважно повітряно-крапельний. Інфікування також можливе при контакті з будь-якими контамінованими збудником поверхнями. Ключовим завданням у боротьбі з COVID-19 є зменшення передачі вірусу, що можливе в тому числі за умови застосування антисептиків, які можна використовувати і в медицині, і в побуті. У представленому дослідженні вивчали застосування повідон-йоду (PVP-I) як антисептика (у концентраціях від 1 до 5%), якому притаманна віруліцидна активність проти збудника COVID-19, для полоскання носової і ротової порожнини.

Ключові слова: SARS-CoV-2, COVID-19, назальні й оральні антисептики, розчин повідон-йоду

Збудник важкого гострого респіраторного синдрому SARS-CoV-2 став новим патогеном, який призвів до розвитку пандемії COVID-19. Від її початку з-поміж усіх медичних спеціальностей лікарі-отоларингологи є одними з тих, хто найчастіше контактує з інфікованими пацієнтами. У Китаї саме отоларингологи виявляли перших пацієнтів із COVID-19, і саме представники цієї спеціальності постраждали першими серед лікарів. Варто зазначити, що вірусне навантаження є найвищим у носовій порожнині, носоглотці і ротоглотці (Zou L., 2020). Головний рецептор, з яким зв'язується збудник COVID-19 – ангіотензинперетворювальний фермент 2 (АПФ2), – найсильніше експресується на келихоподібних і війчастих клітинах (Sungnak W., 2020). Вірус може бути виявлений за допомогою дослідження назального мазка, взятого до, під час і після виникнення гострих симптомів захворювання, причому вірус може виявлятися навіть у серопозитивних реконвалесцентів (Wei W.E., Xu D., 2020). Носова порожнина, носоглотка і ротоглотка – основні вхідні ворота інфекції (Huang C., Krajevski J., 2020). Медичні процедури або втручання, які супроводжуються утворенням аерозолів, можуть сприяти виділенню великої кількості вірусу, здатного зберігатися в повітрі до 3 год (Van Doremalen N., 2020). SARS-CoV-2 може передаватися від безсимптомних носіїв, інфікованих симптомних пацієнтів, а також від реконвалесцентів (Wei W.E., 2020). Тому головним завданням у рамках зупинення пандемії є зменшення передачі вірусу. Для цього не завжди достатньо носити маски і користуватися рукавичками. Завдяки наявному досвіду щодо спалахів COVID-19 у лікарнях, було запропоновано застосування PVP-I для зменшення передачі інфекції (Mady L.).

Застосування назальних і оральних антисептиків зменшує ймовірність передачі вірусу завдяки зменшенню кількості активних вірусних частинок в аерозолі, який формується в носовій чи ротовій порожнині (Parhar H.S., Dexter F., 2020). Оториноларингологи, анестезіологи і щелепно-лицеві хірурги рекомендують застосовувати PVP-I інтраназально чи у вигляді полоскання ротової порожнини (у концентрації 0,4–0,5%) для передопераційної обробки. Лікарі також стверджують, що застосування

PVP-I інтраназально і для полоскання ротової порожнини медичними працівниками (до 4 разів на день) зменшує кількість вірусів у видихуваному повітрі (Khan M.M., 2020). Американська стоматологічна асоціація (American Dental Association, ADA) для зменшення ризику передачі COVID-19 рекомендує полоскати ротову порожнину розчином PVP-I перед проведенням будь-яких процедур (Tessema B., 2020).

У рамках дослідження *in vitro* водний розчин PVP-I виявився активним проти широкого спектра бактеріальних, грибкових збудників чи найпростіших (Gocke D.J., 1985; Berkelman R.L., 1982). Завдяки своїй неспецифічній дії препарат був активним проти аденовірусів, риновірусів, вірусів Коксаки і герпесу (Eggers M., 2019). Специфічна активність проти вірусу грипу була пов'язана з пригніченням гемоглоїтину і нейрамінідази (Sriwilaiajaoen N., 2009).

Зацікавленість противірусною активністю PVP-I виникла після спалахів SARS і MERS. Доступний у продажу 10% розчин PVP-I був випробуваний проти HCoV 229E, HCoV OC43, SARS і MERS, проте препарат у такій концентрації не придатний для назального й орального застосування. Було припущення, що PVP-I може бути ефективним проти COVID-19. У рамках цього дослідження оцінювали активність PVP-I проти SARS-CoV-2 – вивчали застосування його у вигляді назального антисептика, а також антисептика для полоскання ротової порожнини (у концентраціях від 1 до 5%) як засобу проти збудника COVID-19. SARS-CoV-2 інкубували з PVP-I упродовж 60 с, після чого сполуки нейтралізували і визначали кількість живих вірусів.

Результати дослідження та їх обговорення

Титр вірусу і десятиковий логарифм зменшення кількості вірусу (LRV) SARS-CoV-2 після інкубації з назальним і оральним антисептиком у різних концентраціях зменшились на $>4 \log_{10}$ CCID50 (50% інфекційна доза для культури клітин), від $5,3 \log_{10}$ CCID50/0,1 мл до $\leq 1 \log_{10}$ CCID50/0,1 мл (табл.).

Відновлення діяльності закладів для надання неургентної хірургічної допомоги, а також відновлення певних оториноларингологічних хірургічних процедур має супроводжуватися

Таблиця. Віруліцидна активність розчину антисептика PVP-I проти SARS-CoV-2 після 60 с інкубації вірусом за температури $22 \pm 2^\circ \text{C}$

Досліджувана концентрація	PVP-I-концентрація, %, після розведення 1:1	Час інкубації*	Титр вірусу ^a	LRV ^b
PVP-I 5,0% назальний антисептик	2,5	60	<0,67	4,63
PVP-I 2,5% назальний антисептик	1,25	60	0,67	4,63
PVP-I 1,0% назальний антисептик	0,50	60	0,67	4,63
PVP-I 3,0% розчин орального антисептика	1,5	60	<0,67	4,63
PVP-I 1,5% розчин орального антисептика	0,75	60	<0,67	4,63
PVP-I 1,0% розчин орального антисептика	0,5	60	<0,67	4,63
Етанол 70%	NA	60	<0,67	4,63
Вірус-контроль	NA	60	5,3	NA

Примітки: NA – не застосовується; * $\log_{10}$ CCID50 вірусу на 0,1 мл (нижній поріг детекції вірусу становить $0,67 \log_{10}$ CCID50/0,1 мл; ^bLRV – зменшення кількості вірусу, порівнюючи з контролем.

намаганням зменшити можливі шляхи передачі вірусів. Є три основні сучасні стратегії, спрямовані на зменшення поширення COVID-19. Першою з них є рутинне використання засобів індивідуального захисту (ЗІЗ), зокрема масок (Leung N.H.L., 2020). Другою – часта й ретельна дезінфекція рук. Насамкінець для знезараження носової і ротової порожнини рекомендовано використовувати розчин PVP-I (Mady L., 2020; Parhar H.S. 2020).

Важливим завданням є пошук такого назального антисептика, який був би ефективним і безпечним при місцевому застосуванні. Етанол, наприклад, ефективно знищує віруси, проте його застосування в носовій порожнині може бути небезпечним (Vetter A., 2012; Workman A., 2014; Sapkota M., 2015). Розчин PVP-I широко застосовують у медичних закладах як антисептик для шкіри, але його інтраназальне застосування в звичайних концентраціях протипоказане через можливість зменшення частоти коливання війок (ЧКВ). Розчини, концентрація яких $<1,25\%$, не пригнічують ЧКВ (Reimer K., 2002). Такі форми випуску добре зарекомендували себе в офтальмології і зазвичай використовуються для передопераційної підготовки поверхні ока. Концентрація PVP-I $>2,5\%$ є токсичною для слизової оболонки носової порожнини (Ramezanpour M., 2020), клітин верхніх дихальних шляхів (Kim J.H., 2015) і миготливого епітелію (Sato S., 2014). Зазначимо: щоденне місцеве застосування PVP-I в концентраціях до 5% не підвищує ризик розвитку захворювань щитоподібної залози (Frank S., 2020).

Автори даного дослідження повідомили про противірусну дію PVP-I щодо SARS-CoV-2, а також оцінили безпеку назальних і оральних антисептиків на основі PVP-I.

Пандемія SARS-CoV-2 примусила посилити увагу до засобів інфекційного контролю в закладах надання амбулаторної медичної допомоги, у тому числі в оториноларингології. Застосування механічних бар'єрів, дотримання соціально безпечної дистанції і використання

ЗІЗ – обов'язкові заходи будь-якої програми інфекційного контролю. Хімічні антисептики залишаються особливо важливими в деконтамінації поверхонь і шкірного покриву як пацієнтів, так і працівників системи охорони здоров'я. Носова порожнина, носоглотка, ротова порожнина і ротоглотка інфікованих осіб мають високе вірусне навантаження SARS-CoV-2 і є основним резервуаром для вірусу. Важливим залишається питання деконтамінації цих ділянок у пацієнтів і медичного персоналу. Здатність PVP-I інактивувати широке коло патогенів, відсутність резистентності до нього, а також тривала історія його клінічного використання становлять значний інтерес для практичної медицини. Протимікробна ефективність PVP-I значує залежить від виду збудника, концентрації препарату, а також від часу експозиції. Наведені дані демонструють ефективність PVP-I *in vitro* при використанні лікарських форм, спеціально розроблених для назального й орального застосування. Віруліцидна дія PVP-I проявлялася в концентраціях, безпечних для обробки слизової оболонки носової і ротової порожнин. Отримані дані дають підстави рекомендувати застосовувати назальні й оральні форми PVP-I у клінічній практиці (Khan M.M., 2020; Tessema B., 2020).

Ефективність згаданих лікарських препаратів може сприяти їх використанню як додаткових засобів у боротьбі зі збудником COVID-19. Крім того, прийняття системами охорони здоров'я протоколів із використання PVP-I для полоскання ротової порожнини й інтраназального застосування може стати ефективним заходом для зменшення вірусного навантаження в амбулаторних умовах.

Реферативний огляд статті Jesse S. Pelletier et al. Efficacy of Povidone-Iodine Nasal and Oral Antiseptic Preparations Against Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), Ear, Nose & Throat Journal 2021, Vol. 100(2S), 192-196.

Підготував Валерій Палько

Повну версію дивіться: <https://journals.sagepub.com/>

БАКТЕРІЇ

ВІРУСИ

ГРИБКИ

Бетадин®

ПОВІДОН-ЙОД

Зупиняйтесь немає причин!

- БЕЗ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ
- ДОБРЕ ПЕРЕНОСИТЬСЯ
- ЛЕГКО ЗМИВАЄТЬСЯ*

*Інструкція для медичного застосування препарату. Добре переноситься шкірою, слизовими оболонками та ураженими поверхнями; легко змивається водою. Зберігається при кімнатній температурі. Побічні ефекти. Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції та інші. Особливі застереження. У новонароджених і дітей до 1 року повідон-йод слід використовувати тільки за суворими показаннями. Лікарська форма. Розчин для зовнішнього та місцевого застосування. 1 мл розчину містить: 100 мг повідон-йоду. Умови відпуску. Без рецепта. Фармакотерапевтична група. Антисептичні та дезінфікуючі засоби. Повідон-йод. D08A G02. Виробник. ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС, за ліцензією компанії МУНДІОФАРМА А.Т., Швейцарія. Бетадин розчин Р.П. № UA/6807/03/01. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.

Синдром кашлю верхніх дихальних шляхів: сучасне визначення, концепції виникнення, можливості лікування



А.Є. Богомолов

2006 року Американський коледж пульмонологів (АССР) визначив синдром кашлю верхніх дихальних шляхів (СКВДШ), раніше – синдром постназального затікання (СПНЗ), як один із кількох найважливіших патогенних чинників хронічного кашлю (ХК). У хворих на СКВДШ кашель спричинений розладами ВДШ, зокрема захворюваннями носа й синусів. Він також може бути наслідком анатомічних відхилень, риніту фізичної або хімічної етіології, а також захворювань глотки [4-6]. СКВДШ/СПНЗ є найпоширенішою причиною ХК в США, саме на цей синдром припадає 24-52% випадків ХК. В Україні статистичні дані поширеності СКВДШ, на жаль, відсутні.

Хоча ХК у деяких пацієнтів можна ефективно контролювати, така проблема, як його рецидив після відміни контролюючої терапії, залишається актуальною. Крім того, СКВДШ/СПНЗ важко діагностувати і лікувати, оскільки він часто співіснує з іншими розладами, що призводять до ХК [8]. Нарешті ХК може серйозно впливати на якість життя пацієнта і навіть спричинювати депресивні симптоми [9]. Хоча СКВДШ/СПНЗ вже понад 100 років вважається в медицині специфічним синдромом і серйозною клінічною проблемою, дані щодо його патогенезу і лікування залишаються суперечливими. Цей огляд узагальнює різні аспекти СКВДШ/СПНЗ.

Ключові слова: синдром кашлю верхніх дихальних шляхів, синдром постназального затікання, синобронхіальний синдром, атопічний кашель, запалення дихальних шляхів, біластин

Ще у XVIII ст. J. Frank дав таке визначення СПНЗ – «глоткова форма хронічного катару» (Frank J., 1794), а в 1980 р. Igwin і співавт. назвали його однією з найпоширеніших причин ХК [10]. Донедавна СПНЗ розглядали як клінічний діагноз, який не підтверджується конкретними об'єктивними методами обстеження. У більшості випадків діагноз СПНЗ встановлювали на основі клінічних симптомів, скарг пацієнта і його реакції на лікування антагоністами H_1 -рецепторів (антигістамінними препаратами; АГП). Деякі з дослідників сповідує доволі суперечливу ідею «мовчазного СПНЗ», згідно з якою СКВДШ/СПНЗ можна діагностувати, коли кашель вдається полегшити за допомогою АГП, навіть без наявності клінічних проявів, що свідчать про захворювання ВДШ [11]. Медичні асоціації кількох країн, у тому числі США, додержуються концепції СКВДШ/СПНЗ.

Європейське респіраторне товариство (ERS) характеризує СКВДШ/СПНЗ як симптом, а не як хворобу і підтримує тезу, відповідно до якої більшість пацієнтів із постназальним затіканням (ПНЗ) не мають кашлю. ERS також вважає, що СПНЗ не може повністю пояснити причину кашлю, і не приймає діагноз СКВДШ/СПНЗ. Натомість СКВДШ/СПНЗ описують як «риніт/риносинусит» або «кашель, спричинений захворюваннями ВДШ». Хоча такі захворювання становлять 6-21% випадків ХК в Європі, у США їх поширеність нижча [6, 10-12].

Згідно з вказівками Японського респіраторного товариства щодо лікування кашлю СКВДШ/СПНЗ не є поширеними чинниками ХК [13], замість цього найпоширенішими причинами ХК в Японії називають синобронхіальний синдром і атопічний кашель.

Для синобронхіального синдрому характерний ХК, спричинений хронічним риносинуситом, і його симптоми ефективно лікують за допомогою 14- або 15-членних кільцевих макролідів і відхаркувальних засобів. Атопічний кашель

спричинюється атопічними захворюваннями, і його діагностичні критерії охоплюють одну або декілька з таких позицій, які вказують на атопічну схильність:

- наявна або минула історія алергічного захворювання, такого як алергічний риніт (АР);
- підвищений уміст еозинофілів у периферичній крові, підвищення рівня загального імуноглобуліну Е (IgE) в сироватці крові, позитивні результати виявлення специфічного IgE, позитивні шкірні тести або підвищений уміст еозинофілів в індукованій мокроті.

Насправді 80% випадків атопічного кашлю можна діагностувати як неастматичний еозинофільний бронхіт, і багато інших випадків, відповідно до діагностичних критеріїв, можна діагностувати як СКВДШ.

Таким чином, синобронхіальний синдром, атопічний кашель і СКВДШ/СПНЗ можуть перехреснуватися, і точне визначення кожного зі згаданих розладів ще належить сформулювати.

Патогенез

Хоча дотепер немає точного уявлення про патогенез СКВДШ/СПНЗ, щодо нього є кілька теорій.

Теорія ПНЗ

Раніше вважалося, що ХК, спричинений СКВДШ/СПНЗ, є наслідком механо- або хемостимуляції, що індукує крапельну реакцію нижче носових шляхів, або хемостимуляції аферентних нервів, що іннервують глотку, гортань або нижні ДШ (НДШ) [2, 3]. Чо та співавт. [14] виявили, що під час провокації капсаїцином чутливість до кашлю в деяких пацієнтів із ХК була тісно пов'язана з чутливістю екстраторакальних ДШ. Таким чином, механізмом кашлю може бути гіперреактивність екстраторакальних ДШ, із подразненням унаслідок ПНЗ.

Однак ПНЗ і стікання слизових назальних секретів і секретів придаткових пазух носа до глотки або гортані є

нормальними фізіологічними процесами. Bardin та співавт. [15] помістили радіонуклід у верхньощелепну пазуху хворих на гайморит і через 24 год виявили його наявність у гайморовій пазусі, носоглотці, стравоході і нижніх відділах шлунково-кишкового тракту; водночас у легеневому аспіраті в жодного з пацієнтів радіонукліду виявлено не було. Увесь експериментальний процес охоплював час сну пацієнта – теоретично найбільш вірогідний період часу для аспірації. Це дослідження показало, що через 24 год секрет приносової пазухи не потрапляли в НДШ. О'Хара і Джонс [16] спостерігали за 108 пацієнтами з ринітом/риносинуситом і виявили, що лише 21% учасників дослідження скаргалися на кашель. У пацієнтів із кашлем лише 8% мали ПНЗ без жодної іншої помітної патології, такої як бронхоектатична хвороба, астма чи саркоїдоз. Це вказує на те, що кашель не є характерним для пацієнтів із ПНЗ і може асоціюватися не лише з цим станом.

Таким чином, сьогодні все більше вчених висловлюють сумніви стосовно теорії ПНЗ. Через цей невизначений причинно-наслідковий зв'язок починаючи з 2006 р. АССР замість терміну СПНЗ використовує термін СКВДШ [2].

Теорія запалення НДШ

Нещодавні дослідження показали, що запалення НДШ зазвичай асоціюється з ХК. Кілька медіаторів запалення, зокрема гістамін і простагландини, можуть посилити чутливість до кашлю внаслідок стимулювання нервових закінчень у НДШ [17].

Крім того, у численних випробуваннях було виявлено, що запалення ДШ у пацієнтів із неастматичним ХК, у тому числі у хворих на СКВДШ, в основному зумовлене інфільтрацією опасистими клітинами, нейтрофілами і лімфоцитами на відміну від запалення, асоційованого з астмою та еозинофільним бронхітом [18, 19].

Ніімі [20] повідомив, що пацієнти із СКВДШ продемонстрували ремоделювання ДШ, що характеризувалося стовщенням базальної мембрани, розгалуженням судин, збільшенням їхнього розміру й ознаками гіперплазії келихоподібних клітин. Крім того, підслизова інфільтрація опасистими клітинами в пацієнтів із неастматичним кашлем відрізнялася від інфільтрації еозинофілами і нейтрофілами, виявленої в пацієнтів з астматичним ХК. Тому Ніімі припустив, що структурні зміни ДШ або явища ремоделювання є результатом довгострокового запалення ДШ. Інші дослідження показали, що саме запалення ДШ, яке, імовірно, пов'язане з активацією опасистих клітин, може бути причиною підвищеної чутливості до кашлю, що згодом призводить до нього [19]. Ма та співавт. [21] виявили підвищений рівень нейрогенних медіаторів запалення в супернатантних фракціях індукованої мокротини у хворих на СКВДШ. Учені припустили, що кашель, зумовлений СКВДШ, може виникати, коли рецептори кашлю стимульовано медіаторами запалення, які виділяються з нейронів НДШ, раніше активованих нервовим рефлексом, коли нервові закінчення слизової оболонки носа отримували запальну стимуляцію. Крім того, деякі дослідження продемонстрували, що в пацієнтів із ринітом у слизовій оболонці носа збільшується кількість нейронів, здатних генерувати велику кількість нейрогенних медіаторів запалення [22]. Однак необхідні подальші дослідження для підтвердження таких змін у НДШ.

Однією з можливих причин ЗНДШ є ПНЗ. Хоча більшість виділень не потрапляє в НДШ, в осіб похилого віку і пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями часто порушений ковтальний рефлекс, що створює умови до розвитку аспіраційної пневмонії. Тому не можна виключати можливість того, що рання стадія запалення ДШ, спричинена аспірацією, може зумовити

підвищену чутливість до кашлю. Друга можлива причина запалення ДШ – механічна стимуляція. Дехто з дослідників вважає, що кашель, як повторний механічний/фізичний подразник, може пошкоджувати слизову оболонку ДШ і спричинювати або посилювати таке запалення. Ця механічна/фізична стимуляція може призводити до виділення епітелієм ДШ багатьох факторів росту, таких як трансформувальний фактор росту $\beta 2$, епідермальний фактор росту [23], а також фактор росту нервів; усі вони корелюють з експресією транзитного потенціалу рецептора ванілоїду 1 (TRPV1) і чутливістю до кашлю.

Хара та співавт. [24] розробили модель індукованого колапсу ДШ, подібну до тієї, що виникає під час кашлю, застосовуючи швидкий негативний тиск, і виявили, що така механічна стимуляція спричиняє збільшення кількості нейтрофілів у ДШ, а також підвищену чутливість до кашльового рефлексу. Дослідження безпосередньо довело, що кашель може призводити до нейтрофільного запалення ДШ через механічну стимуляцію.

Запалення ДШ також може бути локалізованим проявом системної запальної реакції. Відомо, що в деяких хворих на риніт, передусім у тих, хто страждає на АР, спостерігають atopічні прояви, такі як підвищення рівня IgE у сироватці крові, позитивні результати внутрішньошкірних тестів та еозинофілія в крові й мокроті, що пов'язано з генетичними чинниками [25]. У цих пацієнтів запалення ДШ може розвинути як місцевий прояв системної запальної реакції. Однак, чи є воно причиною або наслідком ХК, потрібно ще з'ясувати [20].

Запалення ВДШ

Деякі отоларингологи припускають, що СКВДШ не лише асоціюється із захворюваннями носа, воно може також впливати на хронічне запалення в глотці або гортані, таке як в результаті алергічного фарингіту і хронічного тонзиліту [3, 19]. Таке запалення може виникати внаслідок тривалого контакту із секретами носа або синусів. Поки лише кілька клінічних даних свідчать на користь асоціації хронічної гіпертрофії мигдаликів у дорослих і дітей із кашлем, який можна полегшити або усунути після тонзилектомії [26]. Потрібні додаткові клінічні дослідження, щоб підтвердити зв'язок між ХК і іншими захворюваннями глотки або гортані [2].

Активовані носові нерви і підвищена чутливість до кашлю

Ресова та співавт. [27] повідомили про підвищену чутливість до кашлю в пацієнтів з АР без кашлю проти такої в здорових осіб із групи контролю, і ця різниця була особливо помітною в сезон палінації.

Особи з підвищеною чутливістю до кашлю більш схильні до впливу внутрішніх і зовнішніх кашльових чинників довкілля і можуть демонструвати посилення інтенсивності вже наявного в них кашлю.

Таким чином, підвищена чутливість до кашлю у хворих на АР може

бути одним із механізмів виникнення кашлю в пацієнтів із СКВДШ [27].

Гістамін є важливим медіатором запалення, адже він безпосередньо стимулює сенсорні нейрони. Капсаїцин активує місцеві нерви, поєднуючися з TRPV1 у нервових закінченнях [28]. Хоча назальна інгаляція гістаміну або капсаїцину не є причиною кашлю в здорових учасників групи контролю або у хворих на АР, вона може посилити чутливість до кашлю. Дослідження показали, що після стимуляції носових сенсорних нервів гістаміном або капсаїцином кашель може бути спровоковано пероральним вдиханням певної концентрації аерозолізованого капсаїцину [29].

Кількість випадків кашлю в групі з назальною стимуляцією зросла на 60-100% проти групи контролю; подібні результати було отримано і в процесі дослідження методу у хворих на АР, здорових осіб і в експериментальних моделях.

Треба зазначити, що ступінь запалення в слизовій оболонці носа позитивно корелював з вираженістю кашлю, спричиненого ринітом [28, 30]. Отже, результати цих досліджень продемонстрували, що причиною підвищеної чутливості до кашлю може бути стимуляція носових нервів.

Підвищена чутливість нервів глотки або гортані

Постійне ПНЗ може стимулювати тривале хронічне запалення в глотці або гортані, що призводить до локалізованих запальних проявів, як-от гіперемія і набряк слизової; проте незрозуміло, чи зумовлює ПНЗ підвищення місцевої чутливості.

Нещодавнє дослідження продемонструвало, що після місцевої анестезії лідокаїном нервових закінчень у глотці й гортані чутливість до кашлю знизилася в пацієнтів із СКВДШ, у хворих на риніт/риносинусит без кашлю та в здорових добровольців [34].

Незважаючи на те що відмінностей у ступені зменшення чутливості не було, пацієнти із СКВДШ після місцевої анестезії все ж таки демонстрували вищу схильність до кашлю, ніж інші дві групи. Отримані результати дають можливість припустити, що, хоча рецептори кашлю в гортані, імовірно, зіграли свою роль у підвищеній чутливості до кашлю, виявленій у пацієнтів із СКВДШ, місцева чутливість була незначущою вищою, ніж в інших двох групах, і не була основною причиною кашлю. Натомість такою причиною підвищеної чутливості до кашлю в пацієнтів із СКВДШ могла бути стимуляція рецепторів кашлю НДШ.

У 1990-х роках Висса та співавт. [35] запропонували концепцію гіперреактивності гортані (ГРГ), згідно з якою захисний рефлекс людини – хімічний рефлекс гортані – може перешкоджати потраплянню рідкої речовини в НДШ. У здорових дорослих цей рефлекс здатний спричинити кашель, який можна діагностувати як ГРГ, позначений Висса та співавт. як «позражена гортань» [35]. У цьому

стані зниження максимальної швидкості потоку в середині дихання після вдихання гістаміну $>25\%$ вважається позитивним. Недавнє дослідження Висса та співавт. [36] продемонструвало 76% поширеність ГРГ у хворих на СКВДШ; це вище, ніж у пацієнтів з астмою, але без кашлю. Автори вважали, що в цих пацієнтів підвищена чутливість у глотці і гортані, що полегшувало виникнення кашлю після стимуляції.

Синдром гіперчутливості до кашлю

Моріс [37] нещодавно запропонував концепцію синдрому гіперчутливості до кашлю (СГК) і припустив, що більшість пацієнтів із ХК можуть страждати на цей синдром. У пацієнтів із СГК зазвичай виявляють один із трьох фенотипів:

- пацієнти з провідним фенотипом ринологічних симптомів (таких як СКВДШ);
- пацієнти з Th2-клітинним провідним фенотипом (кашльова астма або неастматичний еозинофільний бронхіт);
- пацієнти з провідним фенотипом, що характеризується кислотним рефлюксом і печією (кашель, пов'язаний із гастроєзофагеальним рефлюксом).

Концепція СГК також узгоджується з поняттям сенсорної гіперреактивності, яка визначається як стан підвищеної сенсорної нервової реактивності в пацієнтів із ХК і яку вперше було запропоновано Millqvist [38]. Він припустив, що підвищена чутливість до кашлю є проявом сенсорної гіперреактивності, і заявив, що в пацієнтів із ХК спостерігається «гіпералгезія дихальних шляхів». Крім того, підвищена чутливість чутливих нервів призводила до того, що навіть мінімальна стимуляція спричинювала кашель, що було віднесено до категорії сенсорної нейропатії [39]. Було продемонстровано, що патологічні зміни, пов'язані як із сенсорною гіперреактивністю, так і з підвищеною чутливістю до кашлю, – це регуляція експресії TRPV1 у сенсорних нервах і що антагоністи TRPV1 ефективні в полегшенні симптомів сенсорної гіперреактивності і зменшенні чутливості до кашлю [40, 41]. Кашель у пацієнтів із СКВДШ зумовлений гіперчутливістю сенсорного нерва ВДШ, або сенсорного нерва НДШ, або їх поєднанням. Для з'ясування цього механізму необхідні подальші дослідження.

Лікування

Лікування СКВДШ у різних країнах відрізняється незначущо і зазвичай передбачає застосування АГП [2, 3, 5, 6, 13].

Призначення АГП потребує урахування віку пацієнта, наявності в нього супутньої патології, профілів безпеки й ефективності, а також лікарської взаємодії. Сучасні настанови щодо лікування АР і кропив'янки рекомендують АГП II покоління як терапію першого ряду [22, 23]. Біластин найкраще відповідає критеріям, визначеним керівними принципами EAACI/GA²LEN/WAO [23] і ARIA. Він має сприятливий фармакокінетичний профіль, швидко всмоктується, що пришвидшує настання клінічного

ефекту протягом години після застосування, характеризується тривалою дією (понад 24 год), тобто його можна застосовувати 1 раз на добу [49].

У рамках клінічних досліджень біластин значно краще за цетиризин купірував гістамін-індуковані папули і гіперемію шкіри при ранньому їх вимірюванні після застосування препарату (89 проти 44%; $p=0,011$ і 85 проти 45%; $p=0,016$ відповідно через 1,5 год після введення), що свідчить про швидкий початок дії [51]. Також у процесі досліджень було показано, що дія біластину значно триваліша за таку фексофенадину [52]. Виведення препарату не залежить від функції печінки, тому застосування біластину потенційно безпечно стосовно метаболічних взаємодій з іншими лікарськими засобами [49].

У клінічних дослідженнях біластин продемонстрував ефективність, еквівалентну такій цетиризину і дезлоратадину при АР [53-55] і левоцетиризину при кропив'янці [56], а також показав значне покращання якості життя у хворих на АР [54].

Сукупні результати основних клінічних випробувань біластину демонструють значуще покращення якості життя в групі біластину проти групи плацебо в пацієнтів з АР або кропив'янкою, до того ж покращання якості життя напряму корелює з полегшенням клінічних симптомів [57]. Важливою особливістю біластину є його сприятливий профіль переносимості з відсутністю седативного ефекту, впливу на психомоторні показники й увагу в разі керування автотранспортом [58, 59]. Біластин насправді можна назвати неседативним АГП. Дослідження з використанням позитронно-емісійної томографії показало, що біластин у дозі 20 мг не окупує жодний із мозкових H_1 -рецепторів проти приблизно 54% їх окупації гідроксизиним у дозі 25 мг ($p<0,01$) [60]. Це означає, що в біластину один із найнижчих показників окупації H_1 -рецепторів центральної нервової системи серед доступних АГП [60]. Крім того, на відміну від цетиризину біластин не посилює вплив алкоголю на центральну нервову систему [61].

До того ж біластин не пов'язаний зі збільшенням ваги, антихолінергічними або серцевими побічними ефектами [49]. Треба також зазначити, що надтерапевтичні дози біластину не чинять значного впливу на інтервал QT, навіть у разі застосування з кетоконазолом [62]. У порівняльних аналізах біластин асоціювався зі значно нижчими показниками сонливості і втомлюваності проти цетиризину [55].

Отже, біластину властиві характеристики оптимального АГП, який сучасними міжнародними настановами рекомендовано як препарат першого ряду для лікування АР і хронічної кропив'янки [23, 49] і може з успіхом застосовуватись у разі СКВДШ, зумовленого АР.

Ефективність карбоцистеїну в пацієнтів із ХОЗЛ

Результати систематичного огляду і метааналізу

Сильному до прогресування хронічному обструктивному захворюванню легень (ХОЗЛ) можна запобігти, його можна – і потрібно – лікувати (Wedzicha J.A., 2007), адже ХОЗЛ є четвертою провідною причиною смерті у світі. 7-11% загальної популяції страждають на ХОЗЛ, причому частіше він спостерігається в чоловіків (Landis S.H., 2014). У більшості випадків для ХОЗЛ характерна стійка обструкція дихальних шляхів (ДШ). Ключовими ланками патогенезу захворювання є гіперсекреція слизу, оксидативний стрес, запалення в ДШ і легенях (Barnes P.J., 2016). На пізніх стадіях хвороби в пацієнтів зазвичай зменшується маса тіла, з'являються ознаки мальнутриції, розвивається депресія. ХОЗЛ може призвести до серцево-легеневої недостатності, легеневої енцефалопатії та інших серйозних проблем зі здоров'ям, тому надзвичайно важливими є правильна стратегія профілактики і лікування. До даного метааналізу було включено дані рандомізованих клінічних досліджень (РКД, n=1357) застосування карбоцистеїну при ХОЗЛ. Було виявлено, що тривале застосування високих доз карбоцистеїну в пацієнтів із ХОЗЛ може бути асоційоване зі зменшенням частоти загострень і покращенням якості життя. Профіль безпеки карбоцистеїну був порівнянний із плацебо.

Ключові слова: ХОЗЛ, антихолінергічні препарати, мукоактивні препарати, карбоцистеїн

Загострення ХОЗЛ – це раптове посилення респіраторних симптомів, яке потребує застосування додаткового лікування (GOLD, 2017). Головне завдання при веденні пацієнтів із ХОЗЛ – це контроль частоти загострень. Для цього використовують антихолінергічні препарати тривалої дії, інгаляційні β_2 -агоністи та інгаляційні кортикостероїди (ІКС). Тривалий прийом мукоактивних препаратів залишається спірним питанням у лікуванні ХОЗЛ, що пов'язано з гетерогенністю проведених раніше досліджень (Poole P., 2015).

Карбоцистеїн (S-карбоксиметилцистеїн, або SCMC) – це мукоактивний препарат, який широко застосовують в Європі та Азії. Він доступний у вигляді як SCMC, так і його лізінової солі. Період напіввиведення карбоцистеїну становить 1,33 години (Braga P.C., 1982). При ХОЗЛ доза карбоцистеїну становить від 750 мг двічі на добу до 4500 мг один раз на добу. Препарат виявляє антиоксидантні, протизапальні і муколітичні властивості. Карбоцистеїн підтримує активність α_1 -антитрипсину, який інактивується на тлі оксидативного стресу. Інактивація α_1 -антитрипсину призводить до значного пошкодження тканин, що відбувається в разі емфіземи легень (Stockley R.A., 1978). Антиоксидантні і протизапальні властивості можуть бути важливими за умови тривалого використання карбоцистеїну в пацієнтів із ХОЗЛ. У цьому дослідженні ми вивчали ефективність карбоцистеїну при стабільному перебігу ХОЗЛ.

Методи дослідження

До метааналізу увійшли рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження перорального прийому карбоцистеїну хворими на ХОЗЛ тривалістю не менш ніж 3 місяці. Діагноз ХОЗЛ встановлювався на основі критеріїв GOLD чи BOO3.

Первинним результатом була частота загострень (загальна кількість). Загостреннями ХОЗЛ вважали раптове погіршення симптомів захворювання, яке потребувало додаткової терапії (GOLD 2017). До вторинних результатів було віднесено:

- оцінку функцій легень, у тому числі значення ОФВ₁;
- частоту госпіталізацій і смертність;
- кількість пацієнтів, які мали принаймні одне загострення;
- якість життя;
- побічні реакції.

Результати

Було знайдено 22 РКД застосування карбоцистеїну. Серед них 4 – відповідали критеріям включення і були залучені до метааналізу (n=1357). Лише 1 дослідження (Zheng et al., 2008) було високої якості. Чотири дослідження були опубліковані до 2016 року. Середня тривалість досліджень становила 10,4 міс (від 6 до 12 міс). У 4 дослідженнях доза карбоцистеїну становила 1500 мг на добу.

Частота загострень (загальна кількість). У групі карбоцистеїну, на відміну від групи плацебо, спостерігали значне зменшення частоти загострень (3 РКД: n=1215; різниця середніх значень (MD; mean difference) 0,43; 95% ДІ від 0,57 до -0,29, I²=60%; p<0,00001).

Кількість пацієнтів, які мали принаймні одне загострення. У 3 дослідженнях (Allegra et al., 1996; Yasuda et al., 2016 i Zheng et al., 2008) оцінювали кількість пацієнтів, які мали принаймні одне загострення ХОЗЛ. Одне дослідження (Zheng et al., 2008) показало, що прийом карбоцистеїну не впливав на результат. Результати інших досліджень показали, що прийом карбоцистеїну сприяв значному зменшенню кількості таких пацієнтів (3 РКД: n=1215; відносний ризик (RR) 0,86; 95% ДІ 0,78-0,95, I²=84%, додаткові матеріали; p=0,002). У 12 випадках пацієнти потребували додаткового лікування.

Якість життя. Якість життя пацієнтів із ХОЗЛ оцінювали у 2 дослідженнях (Tatsumi et al., 2007 i Zheng et al., 2008). Для оцінки якості життя використовували респіраторний опитувальник Госпіталю святого Георгія (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ). На відміну від плацебо в групі карбоцистеїну спостерігали значне зниження частоти загострень захворювання (2 РКД: n=849; MD -6,29; 95% ДІ від -9,30 до -3,27; I²=61%).

Побічні явища. У 3 дослідженнях вивчали побічні явища при застосуванні карбоцистеїну (Allegra et al., 1996; Tatsumi et al., 2007 i Zheng et al., 2008). Найчастіше в пацієнтів виникали гастроінтестинальні розлади, проте достовірної різниці з плацебо зафіксовано не було (n=1201; RR1,02; 95% ДІ 0,73-1,43; I²=61%).

ОФВ₁. Лише в одному дослідженні (Tatsumi et al., 2007) оцінювали значення ОФВ₁ після лікування, проте статистично значущої різниці між досліджуваною групою і групою плацебо зафіксовано не було (n=142; MD 0,18; 95% ДІ від -0,01 до 0,37).

Частота госпіталізацій. Тривалий прийом карбоцистеїну пацієнтами з ХОЗЛ не призводив до зменшення частоти госпіталізацій (Allegra et al., 2016).

Обговорення результатів

Результати показали, що тривале застосування карбоцистеїну зменшує кількість загострень на 0,43 на 1 пацієнта на рік (95% ДІ від 0,57 до -0,29). Загалом було виявлено значну неоднорідність даних (I²=60%). У підгрупі з не китайською популяцією неоднорідність була меншою (I²=2%) і було виявлено помітне зниження частоти загострень (-0,65; 95% ДІ від -0,90 до -0,40). У підгрупі з китайською популяцією кількість загострень знизилася не так значуще (-0,34; 95% ДІ від -0,51 до -0,17).

У групі карбоцистеїну зменшилася кількість пацієнтів, які мали принаймні одне загострення ХОЗЛ (0,86; 95% ДІ 0,78-0,95). Додаткового лікування потребували 12 осіб. Серед отриманих даних було виявлено значну неоднорідність даних (I²=84%). Субгруповий аналіз показав, що в підгрупі з не китайською популяцією гетерогенність була нижчою, а кількість осіб, що потребували лікування (NNT), становила 6. У підгрупі з китайським населенням різниці в частоті загострень виявлено не було.

Гетерогенність може залежати від расової приналежності. Цим можна пояснити низьку відповідь на застосування карбоцистеїну в китайській популяції. На сьогодні відсутні

дослідження, які могли б підтримати цю гіпотезу.

Таким чином, РКД (Zheng et al., 2008, 2014) не показали достовірного зв'язку між прийомом карбоцистеїну і стадією ХОЗЛ.

Доведено, що застосування карбоцистеїну покращує якість життя (-6,29; 95% ДІ від -9,30 до -3,27; I²=61%; SGRQ). Через значну неоднорідність даних отримані результати варто інтерпретувати з обережністю.

Висновки

Як відомо, карбоцистеїн має проти-запальні та антиоксидантні властивості. У деяких дослідженнях було доведено, що його прийом зменшує кількість загострень ХОЗЛ унаслідок прямого зв'язування активних форм кисню. Прийом карбоцистеїну

запобігає розвитку емфіземи легень, зумовленої впливом сигаретного диму (Nogawa H., 2009; Masayuki H., 2011). У дослідженнях на тваринах застосування карбоцистеїну зменшувало кількість *Haemophilus influenzae* у ДШ, що пов'язано з відхаркувальною дією препарату (Sun L., 2010). Крім того, карбоцистеїн пригнічує риновіруси і вірус грипу (Yasuda H., 2006; Yamaya M., 2010). У колишніх курців із ХОЗЛ карбоцистеїн ефективно зменшує концентрацію інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і ІЛ-8 у видихуваному повітрі, рівень яких є маркером негативного прогнозу в таких пацієнтів (Carpagnano G.E., 2004; Celli B.R., 2012).

Нині відсутні інші метааналізи, які оцінювали б тривалий прийом карбоцистеїну в пацієнтів із ХОЗЛ. Отримані дані свідчать, що тривалий прийом карбоцистеїну зменшує частоту загострень ХОЗЛ і кількість пацієнтів, які мають принаймні одне загострення ХОЗЛ. Крім цього, прийом зазначеного препарату покращує якість життя пацієнтів.

Реферативний огляд Zheng Zeng et al. Effect of carbocisteine on patients with COPD: a systematic review and meta-analysis, International Journal of COPD, 2017 p.

Підготував **Валерій Палько**

Повна версія на сайті <https://www.dovepress.com/>



Довідка ЗУ

В Україні єдиний у формі капсул карбоцистеїн представлений під торговою назвою Бронлес від фірми Alkaloid (Республіка Македонія). Препарат випускається у вигляді капсул, що забезпечує зручність застосування, кожна капсула містить 375 мг карбоцистеїну. Бронлес показаний як засіб додаткової терапії при захворюваннях ДШ із утворенням в'язкого мокротиння, зокрема при хронічних обструктивних захворюваннях ДШ. На початку лікування препарат призначають по 2 капсули тричі на добу, поступово зменшуючи дозу до 1 капсули 4 рази на добу.

дихання З ЛЕГКІСТЮ

БРОНЛЕС

375 мг тверді капсули
карбоцистеїну

БРОНЛЕС (BRONLES)
Коротка інструкція для медичного застосування

Склад. Діюча речовина: карбоцистеїн (carbocisteine). 1 капсула містить карбоцистеїну 375 мг. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при кашлю і застудних захворюваннях. Муколітичні засоби. Карбоцистеїн. Код АТХ R05C B03.

Показання. Додаткова терапія розладів дихальних шляхів, що характеризуються утворенням надмірного в'язкого слизу, зокрема хронічні обструктивні захворювання дихальних шляхів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до карбоцистеїну або до будь-якої з допоміжних речовин. Вирозкова хвороба в активній формі. **Спосіб застосування і дози.** Препарат призначений для прийому всередину. Дорослі та пацієнти літнього віку. Дозування засноване на початковій добовій дозі 2250 мг карбоцистеїну в розділених дозах, поступово зменшуючи до 1500 мг на добу в розділених дозах у разі задовільної відповіді: 2 капсули 3 рази на добу, зменшуючи дозу до 1 капсули 4 рази на добу. Діти. Препарат не призначений для застосування дітям. Препарат призначений для короточасного застосування. Лікування препаратом Бронлес не має тривати понад 5 днів без консультації лікаря. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** Алкалоїд АД – Скоп'є. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Македонія. Р/П UA/17598/01/01 Наказ МОЗ №2669 від 18.11.2020.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Матеріал призначений для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики і для публікації в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних і фармацевтичних працівників.

30-та Вільнюська конференція-школа дитячої пульмонології та алергології: фокус на імплементацію європейських стандартів в Україні



Імплементація міжнародного досвіду діагностики й лікування найбільш поширених патологічних станів дитячої пульмонології та алергології має велике значення в становленні і вдосконаленні медичної системи України, а також підвищенні якості надання медичної допомоги населенню країни.

З метою активного впровадження міжнародних стандартів у практичну діяльність українських лікарів за ініціативи Литовського педіатричного товариства, Українсько-Литовської громадської ради з питань реформ у медицині, медичного факультету Вільнюського університету, Інституту клінічної медицини та медичних наук у Литві, Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, приватного вищого навчального закладу «Київський медичний університет» і громадської асоціації «Подільська спілка педіатрів» 28 квітня 2021 р. відбулася 30-та Вільнюська конференція-школа дитячої пульмонології та алергології. Учасники заходу отримали можливість прослухати цікаві лекції провідних зарубіжних та українських спеціалістів, побувати на майстер-класах, взяти участь у гарячих дискусіях і розборах клінічних кейсів.



Із вступним словом звернувся до учасників конференції голова оргкомітету, президент Литовського товариства дитячих пульмонологів, віцепрезидент Литовського педіатричного товариства, професор медичного факультету Вільнюського університету, доктор медицини та філософії Арунас Валіуліс (м. Вільнюс, Литва), який зазначив, що впровадження медичних реформ

в Україні, яке з часом допоможе покращити рівень надання медичної допомоги в країні і матеріальне становище медичних працівників, має важливе значення.



Про особливості перебігу бронхіальної астми (БА) у дітей під час пандемії COVID-19 розповів доктор медицини та філософії Ніколаос Пападопулос (Афіни, Греція).

— За статистикою, у різних країнах рівень захворюваності на БА зростає або залишається стабільно високим, незважаючи на появу сучасних методів лікування. Тому варто приділяти пильгу увагу профілактиці цього захворювання (Ruszczyński M. et al., 2020). Іншою дискусійною темою сьогодення є захворюваність на COVID-19. Діти рідше хворіють на коронавірусну інфекцію, при цьому перебіг захворювання в них переважно легкий, в асимптоматичній формі, порівнюючи з дорослими, що в цілому свідчить про відносно низький ризик зараження цієї групи населення (Munro A.P.S. et al., 2020). Цікавою та актуальною залишається тема особливостей перебігу БА на тлі COVID-19. У перших дослідженнях, проведених у Китаї, кількість учасників із БА та коронавірусною інфекцією була невеликою. Згодом у США були опубліковані дані першого епідеміологічного дослідження, в якому 27% пацієнтів віком від 18 до 49 років хворіли на БА, при цьому не було встановлено достовірної різниці між рівнем госпіталізації з приводу коронавірусної інфекції серед хворих на БА та загальною популяцією (Lovinsky-Desir S. et al., 2020). В іншому дослідженні, проведеному у Великій Британії, зазначався дещо підвищений ризик смертності через COVID-19 у пацієнтів із БА, що було пов'язано з прийомом інгалаційних глюкокортикостероїдів (ГКС) і тяжкістю стану (Williamson E. et al., 2021). У метааналізі L. Shi та співавт. (2021) не було встановлено негативного впливу БА на перебіг COVID-19. Крім того, автори зазначили, що пацієнти з БА легше переносили коронавірусну інфекцію проти загальної популяції.

З метою вивчення перебігу БА на тлі COVID-19 та особливостей надання медичної допомоги в педіатричній практиці в цей період було проведено власне дослідження із залученням кращих центрів і спеціалістів із різних країн світу. Дані оцінювалися на основі спеціально

розробленого опитувальника в дітей із БА у повсякденному житті Pediatric Astma in Real Life (PeARL). Результати дослідження свідчили про значущий вплив пандемії на сферу надання медичних послуг пацієнтам із БА. Зокрема, 39% хворих перестали приходити на контрольні планові огляди, 73% пацієнтів зв'язувалися з лікарем по телефону. Високої популярності набула телемедицина, яка подарувала можливість покращити контроль над перебігом БА в цілому, підвищити прихильність до лікування пацієнтів із БА. Дані не відрізнялися між країнами з високою чи низькою поширеністю COVID-19.

Нещодавно було проведено власне епідеміологічне дослідження вивчення впливу пандемії COVID-19 на результати лікування дітей із БА із залученням 25 центрів у 15 країнах світу. Було встановлено зменшення кількості епізодів загострення БА, потреби в госпіталізації, у призначенні додаткового лікування, кількості дітей, які потребували інтенсивної терапії, і покращення показників функції зовнішнього дихання (рівня об'єму форсованого видиху за 1 с до і після тесту з бронхолітиком) у період пандемії при порівнянні з даними за 2019 р. Отримані результати, імовірно, можна пояснити тим, що хворі на БА залишалися вдома, що сприяло зменшенню негативного впливу додаткових алергенів довкілля. Дані ретроспективного дослідження у Філадельфії свідчили про те, що з 979 підтверджених випадків COVID-19 в осіб віком від народження до 21 року 205 людей хворіли на БА, при цьому зі 121 випадку госпіталізації тільки 11 пацієнтів мали БА. Автори дійшли висновку, що наявність БА пов'язана з меншим ризиком госпіталізації в дітей, хворих на COVID-19 (Floyd G.C. et al., 2021).

На противагу попереднім результатам дослідження K. Graff та співавт. (2021) опублікували дані про те, що наявність БА в пацієнтів із COVID-19 підвищувала ризик госпіталізації та потребу в подальшій респіраторній підтримці. Аналіз впливу інших інфекційних захворювань на перебіг БА показав, що наявність риновірусної інфекції в пацієнтів із БА супроводжується її загостренням. Однак перебіг грипу на тлі БА супроводжувався менш вираженими симптомами БА і тяжкими клінічними проявами грипу (Guibas G.V. et al., 2018). Аналіз застосування ГКС у пацієнтів із БА не продемонстрував зростання ризику розвитку COVID-19 чи інших серйозних наслідків у цій групі хворих (Choi J.C. et al., 2020). Тому, згідно з настановами Глобальної ініціативи з БА (Global Initiative for Asthma, GINA), рекомендовано продовжувати приймати ГКС при алергічних захворюваннях. Дані про застосування біологічних препаратів при COVID-19 обмежені, тому їх треба оцінювати обережно. Не варто припиняти імунотерапію в пацієнтів із невстановленим COVID-19, проте в підтверджених випадках її проведення потрібно відкласти (Pfaar O. et al., 2020). Згідно з рекомендаціями Світової асоціації з алергії (World Allergy Organization, WAO), не можна використовувати небулайзери в стаціонарі через ризик поширення коронавірусної інфекції.

Застосування масок у дітей супроводжувалося певним ступенем дискомфорту, пов'язаним із суб'єктивним утрудненням дихання при їх носінні, проте не було встановлено негативного впливу їх використання на стан здоров'я в цілому. Ризик зараження коронавірусною інфекцією є вищим за відсутності маски, тому носити її необхідно і дітям (Soriano J.B. et al., 2020). Щодо вакцинації, дослідження за участю дітей віком від 12 років поки що проводяться, відповідні висновки стосовно її проведення можна буде зробити пізніше.

Таким чином, у результаті аналізу даних різних досліджень зроблено висновки, що наявність БА не супроводжується підвищеним ризиком розвитку COVID-19, однак необхідно ретельно моніторувати загальний стан цих хворих, а також за потреби надавати їм необхідне лікування.



Доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук Федір Іванович Лапій розповів про сучасні положення вакцинації проти COVID-19 у світі та в Україні.

— Згідно з позицією Національної технічної групи експертів з питань імунопрофілактики (НТГЕІ) в Україні від 9 березня 2021 р., вакцинація проти COVID-19 має проводитися на добровільних засадах без застосування будь-яких санкцій/обмежень для осіб, що підлягають вакцинації, відповідно до визначених пріоритетних груп за родом своєї діяльності, за відмови від її проведення. Ба більше, потрібно сприяти підвищенню рівня інформованості населення щодо переваг вакцинації проти COVID-19. Щеплення в Україні проводиться з визначенням пріоритетних груп для забезпечення захисту найбільш сприйнятливих до коронавірусної інфекції мешканців країни в умовах високої потреби і дефіциту виробництва вакцин. Наразі виділяють 4 групи вакцин проти COVID-19: вірусні (інактивовані, атенуйовані), векторні (інший вірус, що реплікується або не реплікується), білкові (білкові субодиниці, вірусоподібні частки) і вакцини, створені на основі нуклеїнових кислот (ДНК, РНК). Особливої уваги заслуговують сучасні вакцини, створені на платформі нуклеїнових кислот і векторів. Сьогодні дозволені до використання 2 РНК-вакцини, 4 векторні (вірус, що не реплікується), 5 інактивованих і 2 білкові субодиничні вакцини. В Україні зареєстровані вакцини BNT162b2, ChAdOx1-S і CoronaVac.

Згідно з рекомендаціями НТГЕІ, планову вакцинацію проти інших інфекційних хвороб варто проводити через 28 днів після отримання другої дози вакцини проти

Продовження на стор. 26.

30-та Вільнюська конференція-школа дитячої пульмонології та алергології: фокус на імплементацію європейських стандартів в Україні

Продовження. Початок на стор. 25.

COVID-19 (якщо вакцинація проти коронавірусної інфекції є перешкодою для проведення планової вакцинації за віком чи за схемою, цей термін може бути скорочений до 14 днів). Вакцинація проти COVID-19 може бути проведена через 14 днів після щеплення проти інфекційних хвороб. Така позиція НТГЕІ зумовлена необхідністю розмежувати в часі можливу появу температурних реакцій для отримання точніших даних про їх виникнення в поствакцинальний період. Дані про ефективність екстреного використання вакцин проти COVID-19 для профілактики захворювань після відомого контакту з хворим відсутні. Однак, урахувавши те, що інкубаційний період COVID-19 становить в середньому 5 днів, це свідчить про низьку ймовірність вакцини досить швидко викликати імунну відповідь для запобігання зараженню. Тому особи з підтвердженим контактом із хворим на COVID-19 перед проведенням імунізації мають закінчити свій 10-денний карантин, який може бути скорочений до 7 днів після отримання негативного результату тесту полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Варто зазначити, що в настановах США чітко вказано, що пацієнтам, які одужали від COVID-19, теж потрібно проводити вакцинацію, оскільки в цих групах населення вона є безпечною та ефективною. У перегляді НТГЕІ від 16 березня 2021 р. зазначено, що особам із підтвердженим SARS-CoV-2 через деякий час після першої дози вакцини необхідно відтермінувати введення другої дози — до моменту одужання або припинення самоізоляції. НТГЕІ також вважає, що необхідність визначення антитіл до SARS-CoV-2 до та після вакцинації відсутня, оскільки вакцини стимулюють вироблення антитіл до SARS-CoV-2, які спрямовані на спайковий білок, а при оцінці активного чи недавнього COVID-19 визначають IgM/IgG до нуклеокапсидного білка.

Нещодавно опубліковані результати ретроспективного когортного дослідження оцінки абсолютної частоти церебральних венозних тромбозів (ЦВТ), які розвинулися через 2 тиж після COVID-19, грипу або щеплення вакциною BNT162b2 чи mRNA-1273. Встановлено, що частота ЦВТ значно зросла після перенесеної COVID-19 і перевищувала цей показник у групі застосування вакцин BNT162b2 і м-RN-1273. Крім того, ризик ЦВТ після перенесеної коронавірусної інфекції був вищим, якщо порівняти з даними в групі використання вакцини ChAdOx1 nCov-19 (5:1 млн осіб, 95% довірчий інтервал (ДІ) 4,3-5,8). Отримані результати потребують підтвердження в інших дослідженнях, однак свідчать про високий ризик серйозних тромботичних подій при COVID-19 і дають можливість уточнити переваги і ризики від проведення вакцинації (Taquet M. et al., 2021).

Щодо вакцинації проти COVID-19 при онкопатології, то в рекомендаціях Європейського товариства медичних онкологів (European Society for Medical Oncology, ESMO) зазначено про необхідність щеплення всіх пацієнтів із раком, однак його проведення потрібно починати перед початком системної терапії. У настановах Американського товариства клінічних онкологів (American Society of Clinical Oncology, ASCO) прописано, що пацієнтам із онкопатологіями краще вакцинуватися між циклами хіміотерапії, однак рекомендацій щодо її проведення під час імунотерапії не надано.

Вакцинація вагітних в Україні визначається положенням НТГЕІ від 19 січня 2021 р., яке найближчим часом буде переглянуто. У ньому зазначено, що вакцинацію вагітних необхідно відтермінувати до післяпологового періоду. Вакцинація вагітних медичних працівників, які віднесені до пріоритетної групи вакцинації проти COVID-19, може бути проведена з урахуванням користі і ризиків від її проведення. Рутинне проведення тесту на вагітність перед вакцинацією проти COVID-19 не рекомендоване. Жінки, які годують грудьми, можуть бути вакциновані без застережень.

Проте інформація та рекомендації щодо вакцинації проти COVID-19 постійно оновлюються і переглядаються як у світі, так і в Україні, більш детально з оновленими даними можна ознайомитися на сайті Центру громадського

здоров'я МОЗ України, перейшовши на сторінку НТГЕІ. Крім того, нещодавно в електронному форматі вийшло видання з більш як 100 відповідями на запитання про вакцинацію проти COVID-19, з якого можна отримати відповіді на найбільш поширені питання щодо вакцинації проти COVID-19.



Співголова оргкомітету конференції, доцент кафедри пропедевтики дитячих захворювань Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кандидат медичних наук Олександр Васильович Катілов звернув увагу учасників на те, що до роботи конференції залучені провідні спеціалісти з дитячої пульмонології та алергології Європи і світу, що сприятиме імплементації засад доказової медицини на території України, а також розповів про дискусійні питання діагностики і терапії крупу в дітей.

— Практикуючі лікарі у своїй роботі неодноразово стикаються з труднощами проведення диференційної діагностики між трьома нозологіями: ларингітом, гострим стенозуючим ларинготрахеїтом і гострим бактеріальним трахеїтом. Етіологія гострого ларингіту і стенозуючого ларинготрахеїту переважно вірусна. При інфекційній природі гострого ларингіту в пацієнтів зазначають так званий гавкаючий кашель, осиплість голосу, ознаки інфекції верхніх дихальних шляхів (може спостерігатися лихоманка, риніт, кон'юнктивіт), а при неінфекційній — симптоми, ідентичні попереднім, окрім наявності об'єктивних ознак вірусної інфекції. Гострий ларинготрахеїт характеризується переважним ураженням гортані і верхнього відділу трахеї, при якому може розвинутися осиплість голосу, що свідчить про ураження голосових зв'язок, і стридор, поява якого зумовлена набряком лімфатичної тканини підз'язкового простору, що є характерним тільки для дітей певної вікової групи. Симптоми гострого ларинготрахеїту ідентичні ознакам ларингіту, однак ця патологія характерна для дітей віком від 6 місяців до 6 років, при цьому в пацієнтів додатково зазначається інспіраторний стридор та інспіраторна задишка. Ознаками інспіраторної задишки є активне залучення в дихальний процес м'язів плечового поясу, при цьому додаткова мускулатура живота не бере участь у диханні, також не спостерігається видиме втягнення крил носа. Критеріями оцінки ступеня тяжкості крупу в практичній діяльності слугує оцінка наявності стридору, тахіпноє, ретракції і свідомості. При проведенні диференційної діагностики крупу з іншими патогічними станами варто звертати увагу на вік дитини, оскільки ця патологія є характерною для дітей віком від 6 місяців до 6 років. Поява стридору у малюків віком до 6 місяців свідчить про вірусну інфекцію, перебіг якої проходить на тлі вродженого дефекту верхніх дихальних шляхів, а наявність епізодів шумного дихання в анамнезі у такої дитини підтверджує вроджений дефект розвитку верхніх дихальних шляхів. Диференційну діагностику крупу слід проводити за наявності сторонніх тіл у верхніх дихальних шляхах, епіглотиту, бактеріального трахеїту, анафілаксії, вроджених вад розвитку верхніх дихальних шляхів та гастроєзофагеального рефлюксу. Варто також чітко виділяти гострий ларинготрахеїт і спазматичний круп (рецидивний ларинготрахеїт). Різниця полягає в тому, що при спазматичному крупі задишка виникає раптово, переважно вночі, лихоманка зазначається рідко, що не характерно для гострого ларинготрахеїту. Головна мета лікування крупу — зменшення набряку слизової оболонки дихальних шляхів і покращення їх прохідності, забезпечення належного протизапального, проти-набрякового і протиалергічного ефектів. Тому в цьому випадку застосування ГКС доцільне. Використання спазмолітиків, бронходилататорів і антигістамінних препаратів не дає можливості досягнути бажаного ефекту від лікування. Таким чином, у терапії крупу використовують 3 групи лікарських засобів: системні ГКС, інгаляційні ГКС (тільки будесонід через небулайзер) і рацемічний розчин епінефрину або адреналін через небулайзер. Серед

системних ГКС перевагу краще надавати одноразовому введенню дексаметазону в дозі 0,15-0,6 мг/кг (орально, внутрішньом'язово чи внутрішньовенно). Застосування інгаляційних ГКС через спейсер при крупі неефективне, перевагу потрібно віддавати небулайзеру. Разова доза будесоніду становить 2-4 мг, при цьому в терапії крупу його не рекомендується розводити іншими розчинами. Застосування дексаметазону та будесоніду є однаково ефективним при крупі. При поєднанні цих препаратів ефективність терапії зростає, що зумовлює їх комбіноване призначення при середньотяжкому чи тяжкому крупі. Застосування адреналіну через небулайзер доволі ефективне, однак через 1-1,5 год може виникати синдром рикошету. Тому після введення адреналіну потрібно спостерігати за пацієнтом кожні 15 хв протягом години. Рацемічний епінефрин і стандартний L-епінефрин аналогічні за ефективністю. При середньотяжкому і тяжкому крупі можна поєднувати епінефрин із будесонідом чи дексаметазоном. Адреналін варто застосовувати в умовах стаціонару тільки в тяжких випадках. При неускладненому крупі не призначають антибіотики, протикашльові препарати. Застосування препаратів із седативним ефектом (димедрол), лікарських засобів у вигляді спреїв, компресів на грудну клітку, проведення безпосередньої інгаляційної доставки ГКС через евохалер чи порошкові інгалятори погіршує загальний стан пацієнта при крупі. Таким чином, необхідно проводити чітку диференційну діагностику крупу з іншими патологіями, що дасть можливість обрати найбільш оптимальну тактику ведення пацієнта.



Почесний гість заходу, **професор педіатрії та дитячої пульмонології Імператорського коледжу, доктор медицини і філософії Ендрю Буш (м. Лондон, Велика Британія)** привітав учасників і побажав усім плідної праці, а також розповів про синдром візину в дітей дошкільного віку.

— Наявність візину в дошкільному віці потребує ретельної диференційної діагностики з нормою, легеневидами захворюваннями (муковісцидозом, туберкульозом), БА і нереспіраторними хворобами (ринітом, гастроєзофагеальним рефлюксом). Синдром візину не завжди свідчить про БА, тому потрібно проводити ретельний збір анамнезу та фізикальний огляд пацієнтів для запобігання гіпердіагностиці захворювання. При опитуванні пацієнта лікарю варто також уточнити наявність інших симптомів із боку верхніх дихальних шляхів, час появи та раптовість виникнення візину, наявність хронічного вологого кашлю з відходженням мокротиння впродовж 3-6 тижнів, системних захворювань, імунodefіциту. При фізичному огляді пацієнтів варто звертати увагу на втрату маси тіла і відсутність прибавки росту, наявність симптому барабанних паличок, тяжкої деформації грудної клітки, ознак серцевих або системних захворювань. При лікуванні візину насамперед необхідно запобігти прогресуванню захворювання з наступним його переходом в atopічну БА. Для цього призначають антигістамінні препарати, періодичні курси інгаляційних ГКС або постійну терапію ГКС. Для зняття симптомів використовують антагоністи лейкотрієнових рецепторів, інгаляційні ГКС, антибіотики, оральні ГКС. Є безліч даних, які свідчать про те, що інгаляційні ГКС не впливають на перебіг захворювання. У дослідженні засобів запобігання розвитку ранньої БА у дітей (Prevention of Early Asthma in Kids, PEAK) було зазначено, що тривале використання інгаляційних ГКС дітьми з підвищеним ризиком розвитку БА не запобігає розвитку стійкої БА у старшому віці (Guilbert T.W. et al., 2004). Дані, наведені N. Wilson та співавт. (1995), свідчать про те, що постійний прийом будесоніду в дошкільному віці не впливає на профілактику виникнення візину в дошкільнят. Таким чином, при веденні дітей із візином треба проводити ретельну диференційну діагностику з іншими патологічними станами з акцентом на персоніфікований підхід у лікуванні.

Імплементація європейських стандартів діагностики і лікування найбільш поширених типів патології в дитячій пульмонології та алергології шляхом отримання багаторічного досвіду іноземних колег у рамках конференції-школи сприятиме підвищенню якості надання медичних послуг в Україні.

Підготувала **Ірина Неміш**



Місце азитроміцину в лікуванні негоспітальної пневмонії в умовах сьогодення: за і проти

У рамках робочої програми міжнародного конгресу «COVID-19: досвід, досягнення, перспективи», організованого за підтримки ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (м. Київ), обговорювалися проблеми, пов'язані із SARS-CoV-2-інфекцією. Одним зі спікерів конгресу був провідний науковий співробітник ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», доктор медичних наук Ярослав Олександрович Дзюблик, який розповів про значення азитроміцину в лікуванні пацієнтів із негоспітальними пневмоніями (НП), у тому числі SARS-CoV-2-етиології.

Ключові слова: COVID-19, пневмонія, макроліди, антибіотики, азитроміцин



Я.О. Дзюблик

На сьогодні накопичено безліч питань щодо застосування азитроміцину в умовах пандемії COVID-19. Передусім варто зауважити, що нерідко цей антибіотик (АБ) призначають необґрунтовано. Азитроміцин, як і інші медикаментозні препарати, має свої показання до застосування, і особливо це стосується лікування пневмоній.

У чому ж причина такої масової популярності азитроміцину під час пандемії COVID-19, навіть незважаючи на те, що лікарям добре відомо, що збудником інфекції є вірус? Частково це пов'язано з неантибактеріальними ефектами макролідів.

Неантибактеріальні ефекти макролідів

1. Пригнічення активності вільнорадикального окислення (гальмування окислювального вибуху та утворення NO).
2. Пригнічення синтезу прозапальних цитокінів [інтерлейкінів (IL)-1, -6, -8, фактора некрозу пухлини-альфа (TNF-α)].
3. Посилення експресії протизапальних цитокінів (IL-2, -4, -10).
4. Моделювальний вплив на нейтрофіли (посилюють фагоцитоз, хемотаксис, клінінг, апоптоз).
5. Зменшення продукції і поліпшення реологічних властивостей бронхіального секрету.
6. Гальмування експресії чинників вірулентності *Pseudomonas aeruginosa* і *Proteus mirabilis*, а також запобігання їх адгезії до слизової оболонки дихальних шляхів, що знижує колонізацію бронхіального дерева цими мікроорганізмами.
7. Стимулювання моторики шлунково-кишкового тракту шляхом впливу на мотилінові рецептори (Kanoh S., 2010).

У 2020 р. було запропоновано використовувати азитроміцин у лікуванні SARS-CoV-2-інфекції (Damle B. et al., 2020). Проте і донині відсутні результати досліджень, які вказували б на переваги його застосування в пацієнтів із коронавірусною інфекцією без супутного приєднання бактеріальної мікрофлори. Організації охорони здоров'я, регуляторні органи з питань контролю лікарських засобів і наукові товариства не рекомендують азитроміцин для лікування COVID-19 (Sultana J. et al., 2020).

Нераціональне призначення АБ, у тому числі азитроміцину, призводить до появи резистентних до АБ мікроорганізмів (Kow K.E. et al., 2020). Ще до пандемії COVID-19 було відомо про зменшення рівнів чутливості до азитроміцину (Torubkunye D. et al., 2020). Усе це потребує обережного і виваженого ставлення до призначення названого АБ у пацієнтів із пульмонологічною патологією.

Азитроміцин – унікальний АБ, адже він є чи не єдиною розробкою східноєвропейської фармацевтики, яка знайшла широке використання в усьому світі.

Група хорватських дослідників на чолі з доктором Слободаном Докічем 1980 року розробила препарат шляхом модифікації молекули еритроміцину. Азитроміцин зареєстрований і добре відомий в Україні ще з 1994 року і понад 30 років з успіхом застосовується в багатьох країнах. ВООЗ включила його до переліку основних лікарських засобів.

Азитроміцин належить до групи макролідів. Бактерицидна дія препарату зумовлена порушенням синтезу білка рибосомами мікробної клітини. Препарат діє на Грам (+), Грам (-) бактерії, а також на таких представників атипичної флори, як мікоплазми, хламідії і легіонели. Азитроміцин має високу біодоступність, створює високі концентрації в тканинах, погано проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, метаболізується в печінці (цитохромом P450) і виводиться із жовчю.

Азитроміцин у достатній кількості накопичується в тканинах, завдяки чому в легенях і мигдаликах рівень препарату значуще перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) для пневмокока, піогенного стрептокока, мікоплазми і деяких інших збудників. Прийом азитроміцину впродовж 3 діб забезпечує 10 днів лікування (File, Tan, 2003).

У легеневій тканині концентрація азитроміцину в 100 разів вища, ніж у сироватці крові, унаслідок чого цей АБ належить до так званих тканинних.

Ще однією властивістю азитроміцину є здатність транспортуватися імункомпетентними клітинами безпосередньо у вогнище запалення.

Ефективність лікування НП в амбулаторних умовах наведена на рисунку. Антибактеріальна терапія НП в амбулаторних умовах і в умовах стаціонару добре відома з адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, «Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика» 2019 р.

Безпека азитроміцину

Небажані явища на тлі прийому азитроміцину виникають у 8,7% пацієнтів. Найчастішими з таких явищ є біль і дискомфорт у животі, нудота, блювання чи діарея, зумовлені прокінетичною активністю препарату і не пов'язані з дисбактеріозом. Частота відміни АБ при лікуванні негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів в амбулаторних умовах наведена в таблиці.

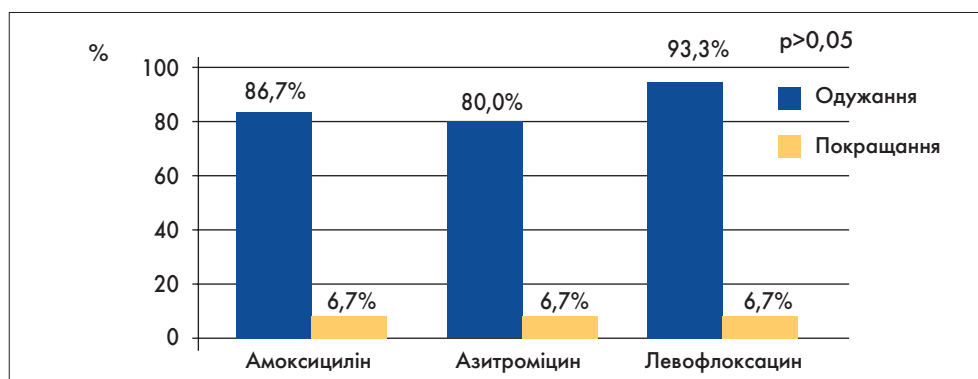


Рис. Ефективність лікування хворих на НП в амбулаторних умовах (Дзюблик Я.О., 2015)

Таблиця. Частота відміни АБ через небажані явища при лікуванні негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів (за результатами метааналізу D. Contropoulos-Ioanidis та співавт., 2001)	
Антибіотик	Частота відміни, %
Азитроміцин	0,7
Амоксицилін/клавуланат	4,0
Еритроміцин	2,2
Цефаклор	2,8
Кларитроміцин	0,9

Прийом азитроміцину:

- Не призводить до підвищення рівня транс-аміназ і розвитку холестаза.
- Не впливає на мікросомальну систему цитохрому P-450 (Treadway G., 1996).
- Не чинить значущого впливу на серцево-судинну систему і суттєво не подовжує інтервал QT у пацієнтів без факторів кардіоваскулярного ризику (Svanstrom H. et al., 2013).

Азитроміцин – єдиний напівсинтетичний макролід, який дозволено для застосування вагітним.

За класифікацією FDA (Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США) азитроміцин віднесено до категорії В (Синопальников А.І., 2009).

Дуже часто лікарям доводиться робити вибір – генерик або оригінальний препарат? Понад 80% призначень АБ у світі – це генерики (Finch R., 2010).

Генеричний азитроміцин – Азакс® від фармацевтичної компанії Nobel (Туреччина) доволі давно наявний на ринку України і вже встиг здобути заслужену популярність у лікарів і пацієнтів. Головною перевагою препарату Азакс® є його біоеквівалентність з оригінальним препаратом, яка була доведена в численних дослідженнях. Використання біоеквівалентного АБ – це запорука його ефективності.

Показаннями до застосування препарату Азакс® є інфекції, спричинені чутливими до азитроміцину мікроорганізмами, зокрема: верхніх дихальних шляхів (бактеріальний фарингіт, тонзиліт, синусит, отит); нижніх

дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, НП); шкіри і м'яких тканин (мігруюча еритема (І стадія хвороби Лайма), бешіха, імпетиго і вторинна підермія); генітальні інфекції (неускладнений уретрит/цервіцит, спричинені *Chlamidia trachomatis*).

Висновки

1. Азитроміцин – один із найбільш прийнятних АБ для лікування хворих із нетяжкими амбулаторними інфекціями як верхніх, так і нижніх дихальних шляхів.

2. Азитроміцин має унікальну фармакокінетику, яка дає можливість проводити короткі триденні курси терапії в пацієнтів із нетяжкими амбулаторними інфекціями нижніх дихальних шляхів.

3. Азитроміцин – ефективний і безпечний препарат для терапії хворих із нетяжкими амбулаторними інфекціями нижніх дихальних шляхів.

4. Азитроміцин вирізняє високий комплаєнс у пацієнтів із нетяжкими амбулаторними інфекціями нижніх дихальних шляхів.

5. Азитроміцин не має використовуватися для лікування пацієнтів із COVID-19, крім випадків приєднання опортуністичних бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими збудниками.

Підготував Валерій Палько



АЗАКС®

Азитроміцин 500 мг №3

Найкоротший шлях до одужання!



* мається на увазі схема лікування Азаксу. Інструкція для медичного застосування препарату Азакс. Коротка інформація для застосування препарату АЗАКС. Склад: 1 таблетка містить азитроміцину 500 мг, табл. п/о 500 мг, № 3, Фарм. група, Макроліди. Протимікробні засоби для системного застосування. Має широкий спектр антимікробної дії. Механізм дії азитроміцину полягає в інгібуванні синтезу бактеріального білка за рахунок зв'язування з 50S-субодиницею рибосом. Показання: інфекції заворовання, викликані збудниками, чутливими до препарату: інфекції ЛОР-органів – бактеріальний фарингіт, тонзиліт, синусит, середній отит; інфекції нижніх дихальних шляхів – гострий бронхіт, хронічний бронхіт у стадії загострення, негоспітальна пневмонія; інфекції шкіри і м'яких тканин – бешіха, імпетиго, повторно інфіковані дерматити. Побічні реакції: нудота, діарея, неприємні відчуття в животі, нечасто метеоризм, рідко запор та ін. Р-с. МОЗ України ІА/50110101. Термін дії р.п., необхідний з 22.12.2016 р. Повна інформація про препарат в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Дані матеріали призначені для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. За додатковою інформацією звертайтеся: Представництва «Нобель ІПАЧ»: Україна, м. Київ, вул.Набережна Оболонська 20, тел.: +38 (044) 586-20-64, www.nobel.com.ua

Хронічне обструктивне захворювання легень і рак легень

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – це стан, якому можна запобігти і який можна вилікувати. Він характеризується стійкими респіраторними симптомами і посиленою запальною реакцією на дію шкідливих частинок і газів. Незважаючи на те що ХОЗЛ часто асоціюють з іншими хронічними захворюваннями, зокрема емфіземою і бронхітом, у значної частини пацієнтів розвиваються загострення, які часто потребують госпіталізації. Збільшення частоти тяжких загострень ХОЗЛ пов'язане із суттєвим погіршенням результатів виживаності. На ХОЗЛ страждає 8–10% дорослого населення країн із високим рівнем доходу і 15–20% курців. Всесвітня організація охорони здоров'я прогнозує, що якщо не вжити життєво важливих заходів для зменшення основних факторів ризику, здебільшого куріння тютюну і впливу забруднювачів довкілля, то до 2030 року ХОЗЛ стане третьою провідною причиною смерті у світі.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, ХОЗЛ, рак легень, мікробіом легень, тютюновий дим, генетика, епігенетика, соматичні мутації, діагностичні біомаркери, позаклітинні везикули

Рак легень (РЛ) є основною причиною смертності від онкологічних захворювань, саме на РЛ припадає майже п'ята частина всіх випадків смерті від раку в усьому світі. За оцінками, до 2030 року кількість смертей від РЛ зросте до 10 млн на рік. Незважаючи на покращення результатів виживаності пацієнтів з іншими типами раку, загальний 5-річний рівень виживаності пацієнтів із РЛ – 16% упродовж останніх трьох десятиліть залишався порівняно незмінним.

Виділяють два основні підтипи РЛ – дрібно- і недрібноклітинний (ДКРЛ і НДКРЛ); які диференціюють за їхнім клітинним походженням і фенотипом. НДКРЛ становить більшість (85%) випадків і розвивається з епітеліальних клітин легень. Далі НДКРЛ поділяється на аденокарциному, плоскоклітинний і крупноклітинний рак. ДКРЛ має чіткі гістологічні особливості нейроендокринної диференціації і дрібних клітин із мізерною цитоплазмою і становить приблизно 15% випадків.

Епідеміологічні дані, що пов'язують ХОЗЛ і РЛ Куріння

Тютюновий дим – найпоширеніший (майже 90% випадків) фактор ризику розвитку ХОЗЛ і РЛ. Під найбільший ризик захворюти на РЛ підпадають саме пацієнти з ХОЗЛ, що свідчить про спільні патологічні механізми, як-от хронічне запалення,

епігенетичні зміни й порушення процесів відновлення ДНК у результаті оксидативного стресу. Останній, унаслідок екзогенних і ендогенних факторів, експресії аутоантитіл, активності протеази і вивільнення запальних цитокінів, як відомо, спричиняє руйнування дихальних шляхів (ДШ), гіперінфляцію легень і захоплення повітря, пошкоджуючи легені у хворих на ХОЗЛ (рис.). Таке регулярне пошкодження легень зрештою призводить до обмеження потоку повітря, а згодом – до подальшого порушення кліренсу вдихуваних токсичних частинок і збільшення експозиції на рівні епітелію. Як наслідок, хронічне запалення, інфільтрація імунних клітин і оксидативний стрес зберігаються ще довго після припинення впливу сигаретного диму.

ХОЗЛ і РЛ, хоча і є різними захворюваннями, мають подібні механізми патогенезу, у тому числі епітеліально-мезенхімальний перехід (ЕМП), запалення, окислювальний стрес і пошкодження ДНК. Нові діагностичні і терапевтичні стратегії, що сьогодні досліджують, стосуються позаклітинних везикул (ПВ) – вони утворюються в мультивезикулярних тільцях (МВТ), які потім зливаються з плазматичною мембраною, щоб вивільнити біоактивний «вантаж» у позаклітинний простір; леткі органічні сполуки (ЛОС), які можна виявити у видихуваному повітрі пацієнтів, також мають

діагностичний потенціал при захворюваннях легень завдяки виявленню унікальних ознак.

У пацієнтів із ХОЗЛ, які при цьому ще й курять, приблизно в 70–80% випадків саме їхня хвороба передуює розвитку РЛ. Дослідження Mannino та співавт. виявило чіткий лінійний зв'язок доза-реакція між тяжкістю ХОЗЛ і ризиком виникнення РЛ. Велике ретроспективне дослідження хворих на РЛ показало, що супутнє ХОЗЛ асоціюється зі значно гіршими результатами виживаності. Встановлено, що наявність емфіземи створює значний ризик розвитку РЛ, особливо плоскоклітинного раку і ДКРЛ. Загалом пацієнти з ХОЗЛ мають підвищений ризик (від 4 до 6 разів) розвитку РЛ незалежно від історії куріння, віку і статі.

Забруднення повітря

Вплив деяких металів, пилу і промислових парів є недооціненими факторами ризику розвитку ХОЗЛ. Водночас вважається встановленим причинно-наслідковий зв'язок між шкідливим впливом азбестових волокон і радону на здоров'я людини і розвитком РЛ. Доведено, що збільшення концентрації в міському повітрі дрібних твердих частинок на кожні 10 г/м³ призводить до збільшення ризику розвитку РЛ на 14%. Нещодавній аналіз, здійснений Liu та співавт., виявив потужний зв'язок між поширеністю ХОЗЛ і вмістом твердих частинок у міському повітрі.

У країнах із низьким рівнем доходу забруднене повітря в приміщеннях є провідним фактором ризику розвитку ХОЗЛ і РЛ. Забруднення атмосферного повітря внаслідок спалювання деревини й вугілля підвищує ризик захворювання через збільшення вмісту токсичних твердих частинок, поліциклічних ароматичних вуглеводнів і гетероциклічних ароматичних сполук.

Жителі Південно-Східної Азії мають непропорційно високий рівень захворюваності на РЛ проти жінок інших етнічних груп, незважаючи на те що куріння сигарет є рідкістю в цій демографічній групі. Декілька епідеміологічних досліджень повідомляють про випари олії і недостатню вентиляцію кухні як фактор ризику РЛ і ХОЗЛ. Наступні дослідження за участю жінок у Китаї і Тайвані показують дозозалежний ризик виникнення РЛ унаслідок використання летких органічних сполук у зв'язку з мутагенною або окислювальною дією різних компонентів, що містяться в олійних випарах.

Генетичні та епігенетичні механізми, які пов'язують ХОЗЛ і РЛ

Фенотипово ХОЗЛ і РЛ дуже різноманітні захворювання. Особливістю ХОЗЛ є хронічне ураження легень, яке характеризується незворотним обмеженням потоку повітря, запаленням малих ДШ і прогресивним руйнуванням дистальної дихальної паренхіми легень, що призводить до емфіземи. Для порівняння, у разі РЛ відбувається пошкодження ДНК, яке спричинює перевиробництво стимулювальних білків, надмірної нерегульованої проліферації і дефектної регуляції контрольної точки клітинного циклу, що надає селективну біологічну перевагу над нормальними клітинами. Попри те що куріння вважають основним

фактором ризику розвитку РЛ і ХОЗЛ, лише в 10–20% курців розвивається ХОЗЛ, а в 10–15% осіб, які ніколи не курили, – РЛ. Хоча не в усіх курців розвинеться РЛ, вплив довкілля, тютюнового диму й летких агентів виявляє основні генетичні відмінності і різну сприйнятливості до цих легеневиких захворювань серед курців.

ХОЗЛ

Ранні генетичні дослідження сімейних зв'язків при ХОЗЛ виявили, що мутації гена SERPINA1 призводили до серйозного дефіциту альфа1-антитрипсину (ААТ), їх частота становила приблизно 1% випадків. Зовсім недавно були проведені дослідження геномних асоціацій (genome-wide association studies, GWAS) для виявлення зв'язку між ділянками хромосом і фенотипами хвороби для прогнозування ризику або сприйнятливості до захворювання. GWAS і метааналіз Cho та співавт. підтвердили, що 3 відомі локуси в CHRNA3, CHRNA5, FAM13A і HHIP асоційовані з підвищеним ризиком розвитку ХОЗЛ, а також MMP12, TGFB2 і новий локус RIN3.

Рак легень

Широкомасштабні дослідження геномного профілювання виявили молекулярну складність РЛ. Незважаючи на встановлений причинно-наслідковий зв'язок між тютюновим димом і розвитком РЛ, є накопичувані докази про спадковий компонент захворювання. Успадкованість РЛ, за оцінками, становить від 15 до 25%, при цьому в пацієнтів, які мають родичів першого ступеня, ризик зростає приблизно на 50%, особливо коли РЛ у родичів діагностували в молодому віці і були випадки, коли хворіло декілька членів сім'ї. Ранній аналіз зв'язків 52 сімей із хворими на РЛ виявив локус сприйнятливості з високою пенетрантністю в регіоні 6q23–25. Подальші аналізи 93 сімей високого ризику підтвердили, що цей рідкісний генетичний варіант значуще підвищує ризик захворюти на РЛ.

Частка пацієнтів, які ніколи не курили, становить 25% випадків серед хворих на РЛ, до того ж ці особи мають певні молекулярні і патологічні особливості. Понад 50% жінок, хворих на РЛ, ніколи не курили; однак ці цифри різняться залежно від географічного регіону (Азія > Північна Америка > Європа). Дослідження показали, що на цю унікальну підгрупу пацієнтів можуть впливати гормональні чинники, спадковий ризик і шкідливий вплив довкілля. Поліморфізм CYP1A1 і GTSM1, ферментів метаболізму ксенобіотиків, пов'язаний із ризиком РЛ у некурців європейської раси, а поліморфізм MLH1, ферменту відновлення невідповідності, відіграє роль у розвитку раку за відсутності впливу тютюнового диму. У тих, хто ніколи не палив, поліморфізм генів, пов'язаних із запальним механізмом, у тому числі інтерлейкіну (IL)–10, фактора некрозу пухлини (TNF), IL1-RN та IL-6, асоційований із підвищеним ризиком виникнення РЛ.

Генетичне перехрещення РЛ і ХОЗЛ

Через спільну генетичну сприйнятливості ХОЗЛ і РЛ можуть існувати поза їх патогенними процесами, спричиненими курінням. Дослідження GWAS виявило асоціації, які підтверджують думку, що деякі локуси, які визначають сприйнятливості до ХОЗЛ, також важливі для виникнення РЛ у курців. Патогенетичною особливістю ХОЗЛ і РЛ є ЕМП, а також запалення, а генотип rs7326277TT у VEGFR1 сприяє цим процесам, а також росту пухлини і є локусом, що провокує обидва захворювання (рис.). Крім того, підвищений ризик розвитку ХОЗЛ і РЛ також був продемонстрований при поліморфізмі гена протизапального IL–10.

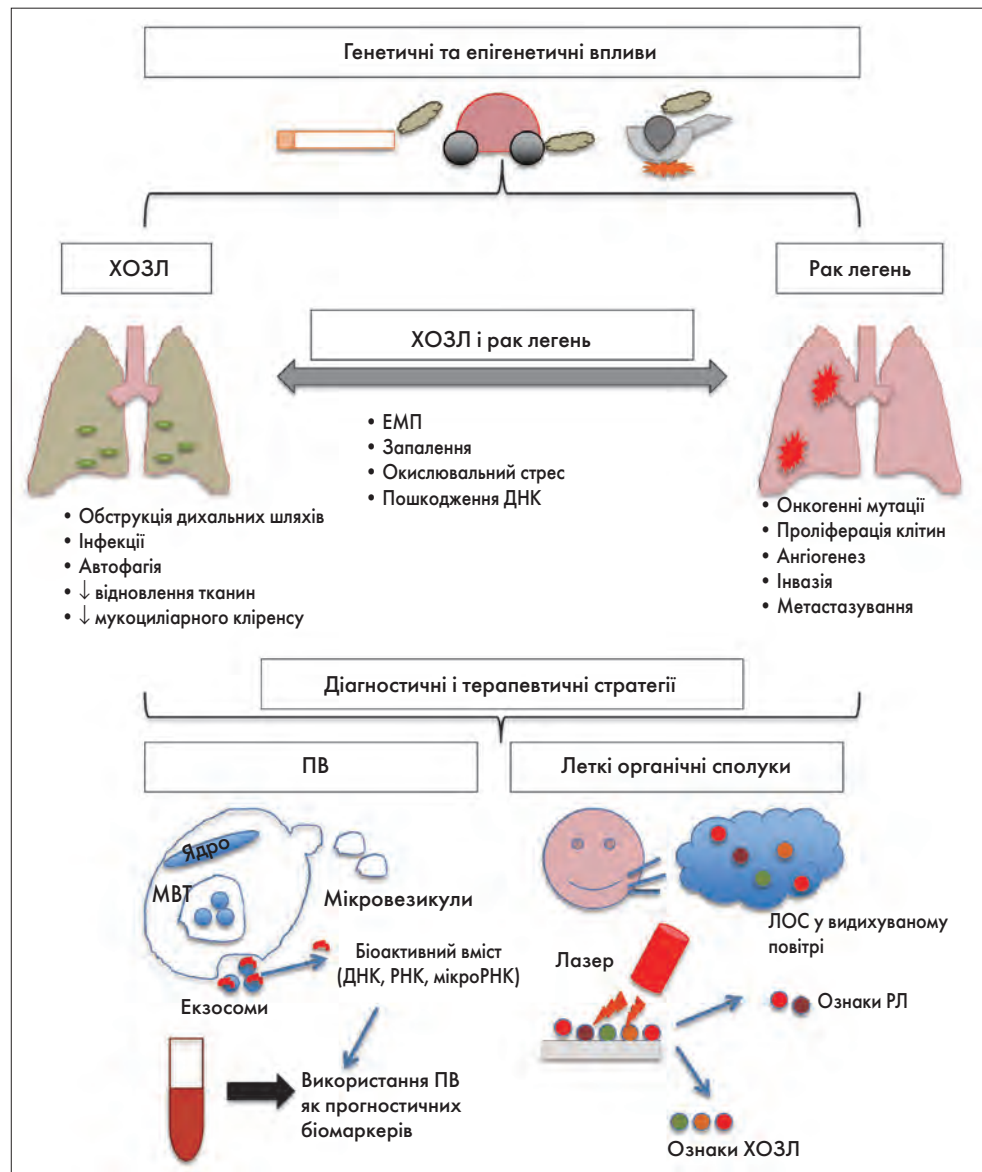


Рис. Генетичні та епігенетичні впливи, які можуть призвести до розвитку ХОЗЛ і РЛ

Зовсім недавно дослідження GWAS за участю понад 250 тис осіб виявило 35 нових генетичних локусів ризику ХОЗЛ, із них 13 були пов'язані з функцією легень, підтримуючи компонент генетичної сприйнятливості розвитку ХОЗЛ. Біоінформатичний аналіз цих даних додатково з'ясував біологічні шляхи, були залучені гени й клітини і потенційні терапевтичні мішені.

Соматичні мутації

Соматично набуті «мутації втрати функцій» (loss-of-function mutations) PTEN і TP53, а також «мутації посилення функції» (gain-of-function mutations) EGFR і Ras часто наявні в епітелії курців і хворих на РЛ. Мутації онкогенів EGFR і KRAS найчастіше виявляють при аденокарциномі легень, причому надмірну експресію EGFR спостерігають у 40-80% випадків НДКРЛ, що пов'язано з вищим рівнем метастатичної і пухлинної проліферації, вищою стадією хвороби і гіршим прогнозом. Подальші мутантні форми EGFR (делеція в екзоні 19 і L858R в екзоні 21) з активністю тирозинкінази відіграють певну роль у канцерогенезі легень і вважаються терапевтичними мішенями. Це привело до розробки специфічних інгібіторів тирозинкінази EGFR, таких як гефітініб і ерлотиніб, які були затверджені FDA (Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США) як терапевтичні засоби для прогресувального й метастатичного НДКРЛ. Дія цих препаратів полягає в пригніченні фосфорилування рецепторів у внутрішньоклітинному домені, конкуруючи з аденозинтрифосфорною кислотою (АТФ) та АТФ-зв'язувальну ділянку. Вважається, що частота мутацій EGFR зумовлена генетичною нестабільністю, що спричинює ампліфікацію генів.

Через доведений мутаційний вплив сигаретного диму вважають, що молекулярному патогенезу ХОЗЛ можуть сприяти набуті соматичні мутації, а не поліморфізми зародкової лінії. Отже, посилення сигналізації NF-κB і AP-1 опосередковує експресію запальних цитокінів і протеїназ у відповідь на окислювальний стрес. Крім того, наявність цих соматичних мутацій і їхніх проміжних молекул конвергує з факторами транскрипції, що спричинює зміну фенотипу бронхіального епітелію у вигляді плоскоклітинної метаплазії. Цей порушений фенотип спричинює розвиток ХОЗЛ внаслідок порушення імунного захисту, що сприяє стійкому запаленню, повторним інфекціям і резистентності до інгалаційних кортикостероїдів у деяких пацієнтів.

Епігенетика

На відміну від соматичних мутацій і основної генетичної схильності епігенетичні зміни — це модифікації, які впливають на експресію генів без змін послідовності нуклеотидів. Показано, що в пацієнтів із РЛ і ХОЗЛ модифікації ДШ і легень унаслідок куріння спричиняють епігенетичні зміни, зокрема метилювання ДНК, експресію мікроРНК та ацетилювання гістону.

Метилювання ДНК

Метилювання ДНК — це зворотна модифікація структури ДНК шляхом додавання метильної групи до положення 5' залишку цитозину. Цей процес може зачіпати відрізок CpG або кластеру генів супресорів пухлини, які посилюють проліферацію. Щодо ХОЗЛ, метилювання ДНК, імовірно, пов'язане з гіпометилюванням імунomodulatory генів, як-от SERPINA1, який кодує ААТ, що призводить до надмірної експресії генів.

У разі РЛ спостерігається гіперметилювання як промоторних, так і супресорних генів. Зворотність метилювання робить його привабливою мішенню для терапії раку. Профілі метилювання ДНК можуть різнитися в курців і пацієнтів із ХОЗЛ, а також різними підтипами НДКРЛ, і тому характеристика панелі метилювання

в периферичній крові може зіграти потенційно важливу роль як біомаркер діагностики і моніторингу захворювань.

У широкому епігеномному дослідженні виявлено, що метилювання ДНК і репресія генів CCDC37 і MAP1B значуще переважають у пацієнтів, що мають одночасно ХОЗЛ і РЛ, якщо порівняти з випадками без ХОЗЛ. У хворих на РЛ виявлено вищий проти пацієнтів із ХОЗЛ ступінь метилювання.

МікроРНК регуляція

МікроРНК (міРНК) — це невеликі некодуючі молекули РНК і первинні епігенетичні медіатори, які беруть участь у критичній посттранскрипційній регуляції шляхом поступальної репресії або деградації мішеневих міРНК. Понад 60% генів, які коднують білок, регулюються за допомогою міРНК. Завдяки широкому спектру генів-мішеней міРНК беруть участь у регуляції багатьох ключових фізіологічних процесів, таких як клітинний метаболізм, апоптоз, диференціація тканин і відновлення ДНК, а також ініціювання й прогресування патогенних процесів, що призводять до хронічної інфекції, запалення і виникнення пухлини.

У процесі нещодавнього дослідження встановлено значне зниження регуляції miR-218-5p у легеневій тканині хворих на ХОЗЛ, проти не-курців, а також суттєву кореляцію цього явища з тяжкістю обструкції ДШ. Клінічна й доклінічна перевірка також показала, що найвища експресія miR-218-5p була локалізована в епітелії бронхів. Подальші експерименти свідчать про те, що miR-218-5p може відігравати роль у захисті від запалення, спричиненого сигаретним димом, і патогенезі ХОЗЛ.

Характерні для захворювання моделі експресії мікроРНК є перспективними діагностичними і прогностичними біомаркерами в разі НДКРЛ і ХОЗЛ. Keller та співавт. профілювали міРНК у крові хворих на ХОЗЛ і виявили значне зниження регуляції дев'яти міРНК у пацієнтів, в яких розвинувся РЛ. Певні міРНК були залучені до регулювання шляхів, пов'язаних із раком, у тому числі MAP-кінази, передачі сигналів інтегрину і фокальна адгезія. Крім того, за допомогою класифікатора трьох міРНК (miR-450a-5p, miR-4677-3p та miR-9-3p) площа під кривою (AUC) 0,87 вказувала на вірогідність розвитку РЛ у хворих на ХОЗЛ.

Нещодавно Mateu-Jimenez та співавт. показали, що вираженість профілю експресії чотирьох міРНК (miR-21, miR-200b, miR-210, miR-let7c) і загального метилювання ДНК у хворих на РЛ і ХОЗЛ збільшена проти пацієнтів без ХОЗЛ. Крім того, пухлини легень пацієнтів (хворих одночасно на ХОЗЛ) демонстрували знижену експресію мішеневих генів міРНК, зокрема PTEN, MARCK і KRAS, якщо порівняти з пацієнтами без ХОЗЛ. Це дослідження підтвердило значну роль епігенетики в регулюванні клітинних шляхів, що збільшують ризик пухлинного розвитку на тлі ХОЗЛ, і те, як епігенетичні профілі можуть впливати на ефективність лікування раку в пацієнтів із супутніми респіраторними захворюваннями.

Експресія генів у разі ХОЗЛ і РЛ

Були проведені масштабні дослідження профілювання експресії генів для кращого розуміння патогенезу ХОЗЛ і РЛ шляхом кількісної оцінки транскриптому. Досягнення омїксних технологій (omics) сприяли переходу до аналізу і публікації наборів даних multi-omics, завдяки чому використання даних транскриптому, транслятому і протеому використовують для підвищення точності і валідності молекулярних досліджень. Строма легень — це композиція фібробластів і мезенхімальних стромальних клітин, які утворюють структурну і функціональну підтримувальну мережу для тканини. Нещодавно Сандрі та співавт. застосували підхід multi-omics для характеристики двох різних моделей експресії стромальних генів при РЛ, які відрізнялися за функцією легень (FEV₁ — об'єм форсованого видиху

за 1-шу секунду). У пацієнтів із нормальними показниками і порушеннями легкого ступеня продемонстровано переважну активацію mTOR для сприяння розвитку раку. І навпаки, строма пацієнтів із тяжкими обструктивними порушеннями координувала передачу сигналів, пов'язаних із раком, через фіброзний позаклітинний матрикс (англ. extracellular matrix, ECM).

Неоплазія і пухлинне мікрооточення

Куріння негативно впливає на епітелій ДШ, провокуючи прозапальний та імуннодепресивний ефект. Було проведено дослідження впливу куріння на імунне мікросередовище нормального епітелію ДШ людини шляхом вимірювання рівнів активації та інфільтрації Т-клітин за допомогою експресії генів. Повідомлено, що рівень імуносупресії мав ступеневу кореляцію зі збільшенням експозиції куріння. У разі ХОЗЛ гіперплазія і метаплазія епітелію є наслідком впливу сигаретного диму і/або інфекцій, що спричиняють повторне пошкодження слизової оболонки епітеліального тракту.

Доведено, що РЛ розвивається в межах метапластичного мікросередовища. Запалення може спричинити появу гіперпластичних вогнищ у непухлинних умовах, однак якщо ці ураження зазнають неконтрольованої проліферації, вони можуть трансформуватися і демонструвати неопластичні й атипові аденоматозні прояви, набуваючи інвазивних, ангіогенних і метастатичних властивостей.

Повідомляється, що на ріст і прогресування пухлини впливають двонаправлені перехресні зв'язки між пухлинними клітинами та оточуючою їх стромою, а позаклітинні сигнали в мікросередовищі пухлини також можуть регулювати прогресування і метастазування раку. Тому важливо розуміти, як і коли мікросередовище легень долучається до процесу і клітини починають сприяти ангіогенезу, пов'язаному з пухлинним запаленням. Попередні дослідження змогли виявити потенційні біомаркери РЛ, проаналізувавши і порівнявши генетичні та епігенетичні мутації гістологічно нормальної тканини FFPE з тканиною пухлини. У процесі дослідження Р. Keohavong та співавт. мутації KRAS у гістологічно нормальної тканини, що оточує пухлину легень, виявили в 16% пацієнтів з аденокарциномою легень.

Поле канцеризації

Теорія поля канцеризації описує широкі невибіркові молекулярні і клітинні зміни поверхневого епітелію, що відбуваються в певній анатомічній ділянці під впливом канцерогенів. Ранні дослідження Slaughter та співавт. описують початковий ефект канцерогенів і «поле канцеризації» епітеліальних тканин, що призводить до розвитку пухлини. Концепція передбачає, що гістологічні зміни розвиваються як у пухлині, так і в прилеглий нормальної тканині, і полягають у гіперплазії епітелію і гіперкератинізації. Результати цих досліджень дали науковцям підстави висунути гіпотезу, згідно з якою соматичні зміни можуть відбуватися природним шляхом або в результаті мутагенного впливу і сприяти формуванню презлоякісного простору, що після клональної експансії може призвести до неопластичного росту. Презлоякісний простір часто виникає без жодних гістопатологічних змін і може або призвести до пухлини, або ні.

Біологічні механізми,

спільні для ХОЗЛ і РЛ

Запалення

У хворих на ХОЗЛ розвивається виражене запалення, яке корелює з тяжкістю захворювання, і оскільки це руйнівне запалення спостерігається при емфіземі, воно може спричинити розвиток РЛ. Подальші дослідження виявили властивості імунних клітин, специфічні для ХОЗЛ, які відрізняються від таких при РЛ, а саме — у хворих на ХОЗЛ спостерігають зсув фенотипу

альвеолярних макрофагів у бік M1, як показано на клітинах рідини бронхоальвеолярного лаважу, що поляризують до фенотипу Th1 через інтерферон-γ (IFN-γ). Виділені цитокіни представлені CXCL10, який може індукувати еластазу макрофагів. Вивільнення IL-8 альвеолярними макрофагами і клітинами епітелію легень спричинює утворення нейтрофільних інфільтратів у хворих на ХОЗЛ. Імовірно, цей цитотоксичний профіль Th1 є сприятливим для пухлинного мікрооточення, однак не спостерігається при великих пухлинах, що представляють фенотип Th2, активований макрофагами M2.

Через природу запальних клітин, що оточують РЛ, в емфізематозних легенях можуть виникати мікросередовища, які конкурують із захворюваннями. Встановлено, що в разі ХОЗЛ цитотоксичне середовище сприяє утворенню пухлини внаслідок ROS-генотоксичного впливу через макрофаги і нейтрофіли, що сприяє утворенню аддуктів ДНК, які призводять до генетичної мутації. Це дає можливість новоутворенням на ранніх стадіях у навколишньому мікрооточенні вивільняти хемокини й цитокіни (такі як TNFα, IL-1β, IL-6 і [транскрипційний ядерний фактор] NF-κB), які змінюють склад імунних клітин і виявляють прямий вплив на пухлинні клітини. Крім того, запалення пов'язане з багатьма аспектами прогресування пухлини легень, зокрема з проліферацією клітин, метастазуванням і відповіддю на хімотерапевтичне лікування. Наприклад, IL-17C, який сприяє рекрутуванню нейтрофілів, може спричинити запалення в мікрооточенні пухлини і посилювати її ріст.

Незалежно від мутагенної дії тютюнового диму хронічне запалення, яке спостерігається при ХОЗЛ, є потенційним фактором розвитку РЛ. Низка структурних і запальних клітин бере участь у патогенезі ХОЗЛ і РЛ, у тому числі нейтрофіли, а також CD4⁺- і CD8⁺-лімфоцити.

Оксидативний стрес

Майже завжди в пухлинній тканині розвивається запалення, і цілком можливо, що хронічне запалення, яке супроводжує ХОЗЛ, може бути потужним фактором розвитку РЛ. Запалення також є основним джерелом активних форм азоту й кисню (RNOs), рівень яких у хворих на ХОЗЛ постійно підвищений. Мітохондрії є основним клітинним джерелом RNOs, і при ХОЗЛ їхня функція порушена. Кілька досліджень пов'язують метилювання фактора транскрипції А при ХОЗЛ і плоскоклітинному РЛ.

Механізми пошкодження

і відновлення ДНК при ХОЗЛ і РЛ

Пошкодження ДНК, спричинені реактивними кисневими частинками (ROS), одноланцюговими розривами і ділянками, з видаленими азотистими основами, збільшується при ХОЗЛ і РЛ. Дослідження показали, що збільшення пошкодження ДНК відбувається не лише через сигаретний дим. У хворих на ХОЗЛ у легенях частіше виявляють дволанцюгові розриви, якщо порівняти з курцями і некурцями без ХОЗЛ. Це можливо зумовлено тим, що у хворих на ХОЗЛ спостерігають вищі рівні мікросателітної нестабільності й частоти соматичних мутацій, а також втрати гетерозиготності. Подальший підвищений рівень окисного пошкодження ДНК виявляється в кластерах функціонально значущих послідовностей, що свідчить про те, що роль окисного пошкодження ДНК є не випадковою.

Імунні механізми,

що лежать в основі ХОЗЛ і РЛ

Роль імунної системи при захворюваннях легень становить найбільший клінічний інтерес. У хворих на ХОЗЛ імунологічні зміни відбуваються внаслідок як порушення

A. Brielle Parris, E. Hannah, O'Farrell, M. Kwun Fong, A. Ian Yang, Австралія

Хронічне обструктивне захворювання легень і рак легень

Продовження. Початок на стор. 28.

регуляції Т-клітин (збільшення вмісту CD8⁺, зниження CD4⁺), так і виснаження Т-клітин, де в результаті хронічного зв'язування контрольних точок імунної системи ефекторна функція втрачається. Крім того, було показано, що експресія PD-1 у виснажених Т-клітинах веде до змінення імунної функції у хворих на ХОЗЛ.

У пацієнтів із НДКРЛ терапевтичне інгібування білка контрольної точки імунної системи PD-1 пригнічує Т-клітинну активність, ухилення від імунітету і згодом індукує імунно-опосередковану загибель пухлинних клітин. ХОЗЛ зазвичай вважають негативним прогностичним чинником у хворих на РЛ, однак останні дослідження продемонстрували збільшення виживаності без прогресування в пацієнтів із поширеною стадією НДКРЛ із супутнім ХОЗЛ, які отримували анти-PD-1 терапію. Крім того, коекспресія PD-1 і Т-клітинного імуноглобуліну, а також молекули, що містить домен муцину-3 (TIM-3) на CD8⁺-Т-клітинах, зростає з вираженістю ХОЗЛ. Висока ефективність анти-PD-1 терапії в цих пацієнтів може пояснюватись імунологічною дисрегуляцією, яку спостерігають у разі ХОЗЛ, що призводить до збільшення експресії імунних контрольних точок серед Т-клітин.

Зміни складу імунних клітин можуть бути корисним біомаркером або терапевтичною мішенню комбінації ХОЗЛ + РЛ. Нещодавнє дослідження продемонструвало, що збільшення T1-поляризованих CD4⁺ Т-клітин у легеневій тканині асоційоване з тяжкістю ХОЗЛ і може слугувати корисним біомаркером прогресування захворювання. Нещодавно роль Th17 у ХОЗЛ і прогресуванні РЛ була досліджена в низці клінічних і доклінічних досліджень. На моделі мишей Chang та співавт. забезпечили вагомі докази патогенної ролі Th17-клітин в опосередкуванні запалення і канцерогенезу в легенях. Додаткові дослідження підтвердили, що експресія Th17 посилюється під впливом тютюнового диму і є потенційною терапевтичною мішенню при ХОЗЛ.

Є суперечливі дані щодо кореляції ступеня тяжкості ХОЗЛ і захворюваності на РЛ. De Torres і співавт. виявили, що остання зменшується зі збільшенням ступеня тяжкості ХОЗЛ. Наприклад, IV стадія ХОЗЛ (згідно з GOLD – Глобальної ініціативи щодо ХОЗЛ) демонструє менше половини випадків захворюваності на РЛ, якщо порівняти зі стадією I. Такі дані можна пояснити тим, що в курців, хворих на ХОЗЛ легкого ступеня, імунна система може бути більш пригніченою і менш активною проти туморогенезу, ніж активна, нетолерантна імунна система в пацієнтів із ХОЗЛ тяжкого ступеня. І навпаки, довготривале дослідження (n=5402) першого Національного обстеження здоров'я і харчування показало, що частота випадків РЛ зростає зі збільшенням тяжкості ХОЗЛ (легкий: відношення ризиків (ВР) 1,4; 95% ДІ 0,8-2,6; помірний тяжкий: ВР 2,8; 95% ДІ 1,8-4,4) проти нормальної функції легень.

Мікробіом легень

Легеневий мікробіом – це поняття, яке охоплює спільноту бактерій, вірусів і грибків, що мешкають в ДШ і паренхіматозній тканині. Зміни мікробіому легень можуть впливати на сприйнятливість організму-хазяїна до різних респіраторних захворювань через порушення механізмів імунного захисту. Нижні ДШ легень заселені безліччю видів мікроорганізмів. Отже, якщо різноманітність бактерій зменшується, це, імовірно, призводить до домінування одного виду бактерій, що спричинює порушення імунітету слизової оболонки і дисбіозу ДШ.

Мікробіом змінюється залежно від впливу різних чинників довкілля, а вдихання

тютюнового диму спричинює порушення цілісності епітеліального бар'єра ДШ і контакту клітина-клітина внаслідок деградації білків із щільним з'єднанням, індукуючи аутофагію війок клітин, гіперплазію келихоподібних клітин і збільшення проникності епітелію.

ХОЗЛ

Наявність бактерій у пацієнтів із ХОЗЛ пов'язана з гіперсекрецією слизу, набряком бронхіальної стінки, третинними лімфоїдними фолікулами і запаленням ДШ і паренхіми внаслідок неповноцінності мукоциліарного кліренсу. Структура і цілісність ДШ порушуються, а клітинні реакції змінюються, що є життєво важливим для контролю росту бактерій.

Хворі на ХОЗЛ схильні до мікробної колонізації та інфікування ДШ, де патогенні бактерії, які певною мірою не є шкідливими, персистують у ДШ, призводячи до пошкодження епітелію ДШ і хронічного запалення і можуть зумовлювати загострення.

Ідентифікація переважальних видів бактерій під час стабільного стану і загострень ХОЗЛ залишається предметом дискусій. Erb-Downward та співавт. встановили, що протеобактерії є панівними у легеневій тканині хворих на дуже тяжкий ступінь ХОЗЛ. Ці висновки збігалися з результатами, які отримали Hilty та співавт., однак більшість інших досліджень дійшли висновку, що тип Firmicutes найпоширеніший при середній і тяжкій формах ХОЗЛ. На сьогодні встановлено, що атипові *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* і *Pseudomonas aeruginosa* є патогенами, чия причетність до ХОЗЛ чітко доведена.

Ідентифікація мікробіоти варіює залежно від популяції, тяжкості захворювання і методів, які використовують для виділення і характеристики мікробіому. Наявність різних мікроніш у різних відділах легень також може пояснити ці різні результати. Ранні дослідження повідомляли, що бактеріальне різноманіття зменшується зі збільшенням ступеня тяжкості ХОЗЛ, але це не було підтверджено подальшими випробуваннями. Застосування метагеноміки може надати функціональні дані стосовно мікробних взаємодій і допомогти в інтервенційних дослідженнях при ХОЗЛ.

Рак легень

Встановлено, що в пацієнтів із хронічними захворюваннями легень, наприклад із ХОЗЛ, мікробіом легень, порівнюючи з групою контролю (здорові волонтери), змінюється. Однак мало відомо про те, чи є ключові види мікроорганізмів або загальні профілі мікроорганізмів легень, які підвищують сприйнятливості до РЛ або посилюють його прогресування. Наявність запалення у відповідь на *Mycobacterium tuberculosis* асоціюється з підвищенням ризиком розвитку РЛ. Результати низки досліджень продемонстрували канцерогенний вплив бактерій, у тому числі *Bacteroides fragilis* і *Fusobacterium nucleatum*, на розвиток раку товстої кишки. Механістичний вплив мікробіому легень на розвиток пухлини – це напрям досліджень, що швидко розвивається. Нещодавно Jin та співавт. висловили припущення, згідно з яким симбіонтна мікробіота легень сприяє запаленню і проліферації пухлини шляхом активації γδ Т-клітин і вироблення IL-17 у легенях. Ще одне недавнє дослідження продемонструвало унікальну бактерійну палітру в пацієнтів із пухлинами легень, які мають мутації TP53. Це свідчить про те, що мікробний склад легень у разі РЛ може бути мутаційним, проте необхідне подальше з'ясування молекулярних і мікробних взаємодій.

Недавня демонстрація взаємозв'язку між мікробіомом кишечника і реакцією

на імунотерапію показала, що склад мікробіому передбачає ефективність анти-PD-1 терапії меланоми та епітеліальних пухлин, у тому числі НДКРЛ. Згадані випробування показують помітний вплив мікробіому кишечника на терапевтичну відповідь, що, як очікується, матиме глибокий вплив на діагностику й терапевтичну стратегію, оскільки ця область досліджень продовжує розвиватися.

Діагностичні і терапевтичні біомаркери Позаклітинні везикули (EV)

EV – це нанорозмірні мембранозні везикули, секретовані як нормальними, так і хворими клітинами в їх позаклітинне середовище. EV відіграють ключову роль у місцевій і системній міжклітинній комунікації завдяки обміну біоактивними молекулами, такими як ДНК, мРНК, міРНК, білки й ліпіди. EV можуть бути класифіковані за трьома основними підтипами везикул: 1) апоптотичні тіла, 2) мікровезикули та 3) екзосоми, які диференціюють залежно від їхнього розміру, внутрішньоклітинного походження і біогенезу. Зростає кількість досліджень, де вивчають вплив EV на різні патологічні процеси шляхом селективного перенесення нуклеїнових кислот, білків і ліпідів. Молекулярний вантаж, який міститься в EV, відображає їх клітинне походження, він захищений і циркулює в крові, що робить його привабливим біомаркером захворювань, зокрема ХОЗЛ і РЛ.

Роль EV у захворюванні полягає в модуляції імунної системи, ангіогенезі, ремоделюванні паренхіми і формуванні попередніх метастатичних ніш. Поглинання EV клітинами-мішенями є специфічною взаємодією, яка відбувається шляхом прямого злиття, ендоцитозу або зв'язування з рецепторами. Авторі багатьох досліджень стверджували, що горизонтальне поширення і поглинання нуклеїнової кислоти з EV може бути ключовим фактором, що впливає на неоднорідність раку.

Щодо ХОЗЛ, то нещодавні випробування виявили нові молекулярні механізми розвитку захворювання, які регулюються EV та їхнім вмістом, висвітлюючи нову парадигму паракринної сигналізації. Повідомляється, що різні стресові тригери сприяють секретії циркулюючих EV із клітин ендотелію легень і можуть бути корисним прогностичним біомаркером для оцінки ступеня ураження ендотелію легень при ХОЗЛ та прогресуванні захворювання.

Було висловлено припущення, що міРНК і білки EV можуть також бути корисними діагностичними біомаркерами РЛ; показано, що міРНК відіграють важливу роль у пухлинному розвитку, метастазуванні і відповіді на лікарські засоби. Це зумовлено тим, що міРНК EV, отримані з ураженої раком тканини легень, можуть слугувати показниками прогресування раку, адже їхній вміст відображає молекулярну динаміку поведінки пухлини як *in situ*, так і в разі метастазування.

На додаток до значення EV як циркулюючих біомаркерів, потенціал екзосом як мішеней для генної терапії є новою та інтересною темою. Міжклітинна взаємодія через обмін трансляційною РНК забезпечує ймовірність створення екзосом, що містять ДНК або РНК для терапевтичного втручання. На сьогодні такий генетичний обмін продемонстровано в пухлинному мікрооточенні за допомогою механізму, подібного до ендокринного сигналізування в системному кровообігу. Відсутність імуногенності у створених *in vitro* екзосом має велику перевагу перед вірусними векторами, багато з яких ініціюють імунне відторгнення.

Нещодавнє дослідження Costales та співавт. уперше продемонструвало потенціал використання міРНК як лікарських

препаратів, призначених для лікування раку молочної залози. Невелика небілкова молекула була розроблена з метою використання РНКаз для селективного розщеплення miR-96, спричинюючи апоптоз у пухлині молочної залози, але не в нормальних клітинах. Клінічну корисність міРНК було також виявлено у випробуванні, яке повідомляє, що селективне розщеплення miR-96 індукує апоптоз у клітинах пухлини молочної залози і є потенційною терапевтичною мішенню. Використання унікальної біологічної природи екзосом із лікувальною метою потребує подальшого з'ясування екзосомного вантажу та їхніх біологічних функцій, щоб допомогти в створенні екзосом із чітко визначеним складом і активністю.

ЛОС для діагностики ХОЗЛ і РЛ

ЛОС – це побічний продукт клітинних процесів, які можуть безпосередньо виводитися з клітин у кровеносне русло й проникати у видихуване повітря через альвеолярну мембрану. Модифікації клітинного метаболізму, мікросередовища і різні патологічні зміни можуть створити унікальний профіль ЛОС. Аналіз профілів ЛОС у видихуваному повітрі проводиться за допомогою одного з двох часто використовуваних методів: газової хроматографії-мас-спектрометрії (GC-MS) або приладів штучного інтелекту, як-от електронний ніс. Аналіз ЛОС є перспективним неінвазивним методом діагностики РЛ і ХОЗЛ і нині інтенсивно досліджується.

І ХОЗЛ, і РЛ характеризуються запаленням і наявністю оксидативного стресу в легеневій тканині, унаслідок чого утворюються різні ЛОС, які можуть виділятися під час видиху. У декількох дослідженнях був виявлений клінічний потенціал визначення видихуваних ЛОС як біомаркера легневих захворювань, а в одному з нещодавніх випробувань використовувалися ЛОС для класифікації 17 захворювань (і РЛ включно) у 1404 пацієнтів із точністю 86%.

Незважаючи на те, що це економічно ефективний неінвазивний метод, який широко досліджується при різних захворюваннях, сьогодні застосування цих технологій сумнівне через різноманіття патологічних станів і змінних, як-от історія куріння, дієта, уживання медикаментозних препаратів, вік пацієнта. Крім того, донині немає стандартизованого методу або засобів для порівняння надійності і відтворюваності результатів, отриманих у дослідженнях.

Висновки

ХОЗЛ і РЛ є провідними причинами смертності в усьому світі, вони мають ключові фактори ризику, які можна модифікувати і яким можна запобігати, у тому числі куріння і вплив забрудненого повітря. Лише незначна частка (10-15%) курців у кінцевому підсумку захворіє на ХОЗЛ або РЛ, а це свідчить про те, що ключовою для розуміння цих захворювань є складна взаємодія між генетикою, епігенетикою і факторами довкілля. Точні механізми збільшення захворюваності на РЛ у пацієнтів із ХОЗЛ ще не визначені, однак останні дослідження дають вагомі докази ролі імунної дисфункції, мікробіому легень, епігенетичної регуляції та EV у розвитку ХОЗЛ і РЛ. Подальші випробування з вивчення зв'язків між ключовими молекулярними шляхами продовжуватимуть з'ясувати механізми, які лежать в основі розвитку ХОЗЛ і РЛ, і надаватимуть дані для розробки нових діагностичних і прогностичних інструментів раннього виявлення і персоналізованого лікування цих захворювань.

Реферативний огляд статті Brielle A. Parris et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung cancer: common pathways for pathogenesis», J Thorac Dis 2019;11(Suppl 17)

Підготував Назар Лукавецький

Повну версію дивіться: <https://jtd.amegroups.com>



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

Ми у соцмережах:



@MedicnaGazetaZdorovaUkraini



t.me/HealthUAcom



@healthUAcom





НИКСАР®

Біластин — неседативний антигістамінний препарат
для усунення симптомів сезонного та цілорічного
алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки ^{1,+, 2, ++}

Тепер доступний
у таблетках,
що диспергуються
в ротовій порожнині ¹



6 – 11 років ^{1, +}



10
МГ
НА ДОБУ ¹

НОВИНКА

20
МГ
НА ДОБУ ²

Біластин однократно на добу
для дітей (10 мг ^{1, +}),
підлітків та дорослих (20 мг ^{2, ++})

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Ніксар®. Склад. 1 таблетка містить біластину 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. Дорослі та діти (віком від 12 років). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини (біластин) або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки, побічні дії на тлі застосування біластину в дозі 20 мг виникали приблизно з тією ж частотою, що й на тлі застосування плацебо (12,7 % та 12,8 %). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі та діти (віком від 12 років). 20 мг біластину (1 таблетка) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із середніми або тяжкими порушеннями функції нирок біластин одночасно з інгібіторами Р-глікопротеїду застосовувати не слід. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. **Виробники.** Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® від 21.08.2019 № 1860 Р.П. № UA/13866/01/01. **Ніксар® 10 мг. Склад.** 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластину 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) і кропив'янки. Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». **Побічні реакції.** Відсоток дітей (2–11 років), у яких спостерігалися побічні реакції після лікування алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки біластином у дозі 10 мг протягом 12-тижневого контрольованого клінічного дослідження, був порівнянний з відсотком пацієнтів, які отримували плацебо (68,5 % проти 67,5 %). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. 10 мг біластину (1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із помірним або тяжким порушенням функції нирок слід уникати одночасного застосування біластину та інгібіторів Р-глікопротеїну. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. **Виробник.** А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 15.07.2020 №1609 Р.П. UA/13866/02/01.

1. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 15.07.2020 №1609 Р.П. UA/13866/02/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® від 21.08.2019 №1860 Р.П. №UA/13866/01/01.
+ для дітей віком від 6 до 11 років та з масою тіла не менше 20 кг застосовувати 10 мг біластину однократно на добу¹. ++ для дітей віком від 12 років та дорослих застосовувати 20 мг біластину однократно на добу².

UA_NIX-006-2021_Print. Затверджено 16.06.2021.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні:
м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел: (044) 494 33 88. Факс: (044) 494 33 89



BERLIN-CHEMIE
MENARINI