

**ХРОНІЧНЕ ОБСРУКТИВНЕ
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ (ХОЗЛ).
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ
КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19
У ХВОРИХ НА ХОЗЛ**

*Методичні вказівки
для самостійної роботи
здобувачів вищої медичної освіти 4-го курсу
з дисципліни «Внутрішня медицина»*

Видання 2-ге, перероблене та доповнене

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Харківський національний медичний університет

**ХРОНІЧНЕ ОБСРУКТИВНЕ
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ (ХОЗЛ).
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ
КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19
У ХВОРИХ НА ХОЗЛ**

*Методичні вказівки
для самостійної роботи
здобувачів вищої медичної освіти 4-го курсу
з дисципліни «Внутрішня медицина»*

Видання 2-ге, перероблене та доповнене

Затверджено
Вченою радою ХНМУ.
Протокол № 7 від 28.06.2024.

Харків
ХНМУ
2024

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Особливості перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у хворих на ХОЗЛ : метод. вказ. для самот. роботи здобувачів вищої медичної освіти 4-го курсу з дисципліни «Внутрішня медицина» / упоряд. Л. В. Журавльова та ін. Вид. 2-ге перероб. та допов. Харків : ХНМУ, 2024. 72 с.

Упорядники Л. В. Журавльова
 О. І. Цівенко
 О. В. Лахно
 М. В. Кулікова
 О. В. Пивоваров

Кількість годин – 4.

Актуальність

Хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ), до яких відносяться хронічний обструктивний бронхіт (ХОБ) та емфізема легень (ЕЛ), складають велику медико-соціальну проблему в усьому світі і в Україні зокрема. Вони займають одне із провідних місць за показниками захворюваності і смертності. Спеціалісти Інституту фізіатрії і пульмонології АМН України вважають, що близько 7 % населення країни страждають на ХОБ. Треба зазначити, що близько 60 % хворих на ХОБ є інвалідами 2-ї групи із середньою тривалістю життя 5,5 років після виявлення захворювання.

Навчальні цілі:

- навчити здобувачів вищої освіти розпізнавати основні симптоми та синдроми хронічного бронхіту та емфіземи легень;
- ознайомити здобувачів вищої освіти з фізикальними методами дослідження при ХОЗЛ;
- ознайомити здобувачів вищої освіти з методами дослідження, які застосовуються для діагностики ХОЗЛ; показаннями та протипоказаннями щодо їх проведення; методиками їх виконання; діагностичною цінністю кожного з них;
- навчити здобувачів вищої освіти самостійно трактувати результати проведених досліджень;
- навчити здобувачів вищої освіти розпізнавати та діагностувати ускладнення хронічного бронхіту;
- навчити здобувачів вищої освіти призначати лікування при ХОЗЛ;
- навчити здобувачів вищої освіти призначати лікування при COVID-19.

Здобувач вищої освіти повинен знати:

- визначення та частоту виявлення ХОЗЛ;
- етіологічні фактори ХОЗЛ;
- патогенез хронічного бронхіту при ХОЗЛ;
- основні клінічні синдроми ХОЗЛ;
- загальні та тривожні симптоми хронічного бронхіту;
- фізикальні симптоми ХОЗЛ;
- методи фізикального обстеження хворих на ХОЗЛ;
- діагностику ХОЗЛ та COVID-19;
- діагностичні можливості пікфлоуметрії при хронічному бронхіті; показання, протипоказання;
- рентгенологічні методи діагностики ХОЗЛ та COVID-19;
- ускладнення при хронічному бронхіті;
- лікування ХОЗЛ (зміна способу життя, раціональне харчування, медикаментозна терапія).

Здобувач вищої освіти повинен вміти:

- розрізняти основні клінічні та фізикальні синдроми при ХОЗЛ;
- інтерпретувати результати біохімічних та імунологічних досліджень;
- інтерпретувати дані пікфлоуметрії;

– інтерпретувати дані спірографії, спірометрії, дослідження відношення потік/об'єм;

– інтерпретувати дані рентгенологічних методів діагностики при ХОЗЛ;

– призначати лікування хворим на ХОЗЛ та COVID-19.

Практичні навички:

– зовнішній огляд хворого;

– обстеження грудної клітки;

– перкусія легень;

– аускультация легень.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – первинне хронічне запальне захворювання з переважним ураженням дистальних відділів дихальних шляхів та паренхіми легень, що характеризується формуванням емфіземи, обмеженням повітряного потоку з розвитком не повністю зворотної або незворотної бронхіальної обструкції, та викликане продуктивною неспецифічною персистою запальною реакцією.

Хронічний обструктивний бронхіт (ХОБ) – захворювання, яке характеризується дифузним неалергічним запаленням бронхів, що веде до прогресуючого порушення легеневої вентиляції і газообміну за обструктивним типом і проявляється кашлем, задишкою і виділенням харкотиння, що не зв'язано з ураженням інших органів і систем. Слід зазначити, що досі не втратило свого значення визначення хронічного бронхіту як стану, який супроводжується кашлем з виділенням харкотиння як мінімум протягом 3 міс за останні 2 роки. Поширеність ХОБ в європейських країнах коливається від 10 до 20 %. Найбільша захворюваність в Англії. На ХОБ страждає близько 14–20 % дорослих чоловіків і 3–8 % жінок. ХОБ відноситься до головних причин тимчасової непрацездатності працюючих у багатьох країнах Європи, займає п'яте місце серед всіх причин смерті, поступаючись лише захворюванням серцево-судинної системи, онкології і смерті від нещасних випадків. Захворюваність на ХОБ є важливою соціально-медичною проблемою, вважається поряд з ІХС «хворобою сторіччя» у зв'язку з високою поширеністю, неухильним зростанням захворюваності та величезними економічними збитками, яких завдає суспільству.

Емфізема легень – захворювання, що характеризується здуттям, розширенням (від гр. *Emphysema* – здуття) легень і виникає внаслідок надмірного розтягнення або руйнування альвеол. Усі визначення поняття емфіземи легень (ЕЛ) в сучасній літературі базуються на висновку Американського торакального товариства (1962), де стверджується, що ЕЛ – анатомічна альтерація легень, яка характеризується патологічним розширенням повітряних просторів, що розміщені більш дистально, ніж термінальні бронхіоли і супроводжується деструктивними змінами альвеолярних стінок. Це визначення надалі було прийнято ВООЗ і отримало міжнародне визнання. Розповсюдженість ЕЛ складає більше ніж 4 %, а за результатами аутопсії вона реєструється у 60 % померлих чоловіків і у 30 % жінок.

Коронавірусна хвороба (затверджена офіційна скорочена назва – **COVID-19**) – інфекційна хвороба, яка вперше виявлена у людини в грудні 2019 р. Це гостре, іноді важке респіраторне захворювання, викликане новим коронавірусом SARS-CoV-2. Профілактика полягає у вакцинації та запобіжних заходах інфекційного контролю (наприклад, маски для обличчя, миття рук, соціальне дистанціювання, ізоляція інфікованих осіб).

Морфологічні зміни при ХОЗЛ

Центральні дихальні шляхи (бронхи, бронхіоли > 2–4 мм у діаметрі)

1. Гіперсекреція слизу (запальна стимуляція слизових залоз, збільшення кількості келихоподібних клітин), сквамозна метаплазія вільчастого епітелію; дисфункція епітелію, гіперсекреція слизу, порушення мукоциліарного кліренсу; збільшення кількості гладеньких м'язів та сполучної тканини бронхів, дегенерація хрящової тканини бронхіальної стінки.

2. Зміни в центральних дихальних шляхах спричиняють симптоми хронічного кашлю та виділення мокротиння.

3. Зміни в центральних дихальних шляхах можуть існувати окремо або в поєднанні зі змінами в периферичних дихальних шляхах та паренхімі легень.

Периферичні дихальні шляхи (малі бронхи і бронхіоли < 2 мм у діаметрі)

1. Прискорене падіння функції легень при ХОЗЛ корелює із запальними змінами периферичних дихальних шляхів.

2. Гіперсекреція слизу, келихоподібна та сквамозна метаплазія епітелію, набряк слизової дихальних шляхів; мукоциліарна дисфункція; набряк слизової бронхів.

3. Найбільш характерним ураженням є звуження периферичних дихальних шляхів внаслідок репарації бронхіальної стінки з тканинним ремоделюванням з ушкодженням структури бронхіальної стінки, зі включенням колагену та утворенням рубцевої тканини, що звужує просвіт бронхів та спричиняє фіксовану бронхообструкцію.

4. Периферичні дихальні шляхи – це місце найбільшої бронхообструкції і найбільшої резистентності при ХОЗЛ.

Паренхіма легень (поверхня газообміну легень – респіраторні бронхіоли і альвеоли та капілярна система легень)

1. Деструкція альвеолярної стінки, апоптоз епітеліальних та ендотеліальних клітин.

2. Центрилобулярна емфізема з розширенням і деструкцією респіраторних бронхіол виникає внаслідок надмірного паління тютюну.

3. Панацінарна емфізема з розширенням і деструкцією альвеолярних ходів, мішечків і респіраторних бронхіол виникає рідко, внаслідок дефіциту альфа1-антитрипсину.

4. Головний механізм паренхіматозної деструкції легень при центрилобулярній і панацінарній емфіземі – дисбаланс протеаз і антипротеаз, а також оксидантний стрес.

Судини легень

1. Ендотеліальна дисфункція артерій легень, яка обумовлена впливом паління тютюну та запалення, виявляється вже на ранніх стадіях ХОЗЛ.

2. Структурна перебудова судин легень внаслідок ендотеліальної дисфункції: потовщення інтими, збільшення гладеньких м'язів судин, інфільтрація судинної стінки клітинами запалення, включаючи макрофаги та Т-лімфоцити (CD 8+). При прогресуванні і тяжкому перебігу ХОЗЛ – подальше зростання кількості м'язової маси судин, відкладення протеогліканів та колагену, подальше потовщення судинної стінки, можливий розвиток емфізематозної деструкції капілярного ложа.

3. Структурні зміни в судинах корелюють з підвищенням тиску в легневих судинах, спочатку при фізичному навантаженні, а згодом – у спокої.

Фактори ризику розвитку ХОЗЛ

Зовнішні

1. Довготривале паління тютюну (індекс паління – 10–20 пачко-років), пасивне паління.

2. Промислові та побутові шкідливі викиди (повітряні поліутанти, гази та пари хімічних сполук, продукти згоряння біоорганічного палива).

3. Інфекції (дитячі інфекції з тяжким перебігом, респіраторні інфекції, ВІЛ).

4. Низький соціально-економічний стан (обмеження харчування, перенаселеність, переохолодження, шкідливі звички).

Внутрішні

1. Генетично зумовлені (спадковий дефіцит альфа1-антитрипсину).

2. Гіперреактивність бронхів (пов'язана з довготривалим палінням, супутньою бронхіальною астмою).

3. Незавершений розвиток легень (ускладнення під час вагітності, складні обставини розвитку в дитячому віці).

Патогенез ХОЗЛ

1. Хронічне запалення повітрянопровідних шляхів, паренхіми та судин легень.

2. Дисбаланс системи протеази/антипротеази в легенях.

3. Оксидантний стрес (дисбаланс системи оксиданти/антиоксиданти, збільшення кількості оксидантів).

4. Клітини запалення – збільшення вмісту та активності нейтрофілів, макрофагів, Т-лімфоцитів (особливо CD8+), еозинофілів (у деяких хворих, особливо під час загострення), порушення регуляції епітеліальних клітин з підвищенням синтезу медіаторів запалення.

5. Медіатори запалення – лейкотрієн В4 (LTB4), інтерлейкін 8 (ІЛ-8), інтерлейкін 1β (ІЛ-1β), інтерлейкін 6 (ІЛ-6), фактор некрозу пухлин α (TNFα), ендотелій-1, субстанція Р, вазоактивний інтестинальний пептид (VIP), нейтрофільна еластаза, матриксометалопротейнази (MMPs), кателіцини та ін.

6. Обмеження повітряного потоку дихальних шляхів при ХОЗЛ, спричинене поєднанням ураження бронхів (ХОБ) і руйнування паренхіми

легень, співвідношення яких індивідуально варіюють. Ремоделювання та звуження бронхів, руйнування альвеолярних перетинок, зниження еластичної віддачі легень зменшує можливість утримувати дихальні шляхи відкритими під час видиху.

Патофізіологія ХОЗЛ

1. Гіперсекреція слизу (внаслідок стимуляції збільшених слизових залоз медіаторами запалення – лейкотрієнами, протеїназами, нейропептидазами) та збільшення кількості келихоподібних клітин.

2. Сквामозна гіпоплазія в'язкого епітелію (призводить до порушення механізмів мукоциліарного кліренсу).

Обидва ці механізми є першими в розвитку ХОЗЛ і можуть існувати задовго до розвитку інших патологічних проявів.

3. Обмеження повітряного потоку в бронхах – первісно незворотне (завдяки ремоделюванню – фіброзу та звуженню, головним чином, дрібних дихальних шляхів – бронхів і бронхіол діаметром < 2 мм, що обумовлюють фіксовану обструкцію дихальних шляхів; втраті еластичної віддачі легень внаслідок деструкції альвеол; деструкції альвеолярного каркасу, який підтримує розкритий стан дихальних шляхів), із незначним зворотнім компонентом (обумовленим механічною обструкцією бронхів слизом, клітинами запалення, ексудатом плазми; скороченням гладеньких м'язів периферичних і центральних бронхів; динамічною гіперінфляцією при фізичному навантаженні).

4. Надмірне здуття легень (внаслідок зменшення еластичності легеневої тканини, передчасного закриття дихальних шляхів погіршується спорожнювання легень, зростає функціональна залишкова ємність легень, погіршується функція дихальних м'язів та їх координація на тлі збереженої або зменшеної скорочуваності діафрагми, зменшується ємність вдиху).

5. Порушення газообміну (периферична бронхообструкція; деструкція паренхіми, патологічні зміни судин легень зменшують здатність легень до адекватного газообміну, порушується співвідношення вентиляція/перфузія, розвивається гіпоксемія, пізніше – гіперкапнія. Гіпоксемія на початкових стадіях виникає при фізичних навантаженнях, згодом – у спокої).

6. Легенева гіпертензія (розвивається на пізніх стадіях ХОЗЛ, при IV стадії – дуже тяжкому ХОЗЛ, зазвичай після розвитку тяжкої гіпоксемії ($PaO_2 < 8,0$ кПа або 60 мм рт.ст.) та часто на тлі гіперкапнії. Це основне ускладнення ХОЗЛ з боку серцево-судинної системи, безпосередньо пов'язане із розвитком легеневого серця і поганим прогнозом захворювання. Фактори, що призводять до розвитку легеневої гіпертензії у хворих на ХОЗЛ: гіпоксична вазоконстрикція, ремоделювання легневих артерій, гіперплазія інтими, гіпертрофія/гіперплазія гладеньких м'язів; деструкція легневих капілярів внаслідок емфіземи, що згодом призводить до збільшення тиску в судинах легень, необхідного для перфузії газів через стінку судин).

7. Легенева серце – гіпертрофія правого шлуночка внаслідок порушення функції та/або структури легень, за винятком станів, коли порушення

стану легень є результатом захворювання, що первинно вражає ліві відділи (хронічна серцева недостатність). Недостатність правих відділів серця пов'язується із венозним застоєм і тромбозом, які можуть призвести до емболії легень, що ще більше погіршуватиме легеневу циркуляцію.

8. Системні ефекти – позалегенові порушення. ХОЗЛ, особливо у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання, спричиняє системні ефекти, які значною мірою обтяжують стан хворого, ініціюють розвиток супутніх захворювань та погіршують прогнозу відносно виживаності. Так, характерними є наступні:

- кахексія зі втратою жирової маси;
- втрата скелетної мускулатури та її слабкість;
- остеопороз;
- депресія;
- анемія;
- підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань.

Системний компонент ХОЗЛ є наслідком хронічного запального процесу з активацією клітин запалення, патологічною концентрацією циркулюючих цитокінів, підвищеним рівнем медіаторів запалення. Важлива патогенетична роль оксидантного стресу, тканинної гіпоксії, інших метаболічних порушень, особливо в умовах низької фізичної активності, малорухомого способу життя, притаманного хворим на ХОЗЛ.

Патогенез COVID-19

Дослідження патогенезу коронавірусної хвороби 2019 широко проводяться у світі, але отримані результати часто суперечливі, мають попередній характер. Поки що не є зрозумілим, чому деякі пацієнти реагують на Sars-Cov-2 значно слабко, а інші, навпаки, занадто сильно, чи відображає T- і В-клітинна відповідь у периферичній крові міру імунних процесів у дихальній системі, куди потрапляє Sars-Cov-2. Не прояснено, чи є корисними або шкідливими імунні реакції при цій хворобі.

Патофізіологія індукованого гострого респіраторного дистрес-синдрому при цій хворобі: у пацієнтів спостерігається інтенсивна дисфункція ендотелію з тромбозапальним станом. Виявлено багато механізмів порушення регуляції легеневої перфузії: скасування гіпоксичної легеневої вазоконстрикції, надмірної легеневої вазоконстрикції; і мікротромбоз або макротромбоз, що призводить до збільшення мертвого (який не дихає) простору легень. Легеневий мікротромбоз і пошкодження ендотелію призводить до невідповідності вентиляції перфузії, гіпоксемії та розширення судин.

Етіопатогенез ХОБ

Існує достовірна пряма залежність між кількістю цигарок, що людина викурює в день, і швидкістю зниження вентиляційної функції легень. До професійних занять, які сприяють ризику розвитку ХОБ, відносяться робота в шахтах, сталеваріння, обробка металів, лісоматеріалів і паперу, контакт із будівельно-цементними матеріалами, кадмієм, кремнієм, продуктами переробки зерна в сільському господарстві. Тяжка вроджена недостатність

альфа1-антитрипсину, пов'язана з PiZZ-фенотипом, є фактором ризику розвитку емфіземи легень, причому паління різко підвищує вірогідність ХОЗЛ у цих осіб. Крім цього, існує багато вірогідних сприятливих факторів ризику: забруднення повітря, пасивне паління, респіраторні вірусні інфекції, гіперреактивність дихальних шляхів, соціально-економічні фактори, зловживання алкоголем, вживання наркотиків і токсичних речовин, сімейні і генетичні фактори (група крові А (II), відсутність Ig А, наявність HLA DR2, HLA B27, HLA B15) та ін. Під впливом описаного комплексу факторів впливу і, передусім, паління, у хворих розвивається хронічне запалення дихальних шляхів, виникає гіпертрофія бронхіальних залоз слизової оболонки. У міру прогресування захворювання процес розповсюджується на більш дрібні бронхи з розвитком гіперплазії келихоподібних клітин, утворенням слизових пробок, набряком і запальною інфільтрацією слизового і підслизового шарів. ХОБ характеризується обструкцією дихальних шляхів, яка прогресує, та посиленою бронхоконстрикцією у відповідь на неспецифічні подразники. Обструкція при цьому захворюванні складається з незворотного (морфологічного) і зворотного (функціонального) компонентів, за які відповідають різні механізми. Незворотній компонент визначається протеолітичною деструкцією еластичної колагенової основи легень, фіброзом, змінами геометрії бронхів і облітерацією дрібних бронхіол. Зворотній компонент пов'язаний зі скороченням мускулатури бронхів, гіперсекрецією слизу і запаленням бронхіальної стінки. Необхідно підкреслити, що ХОБ і емфізема легень розвиваються паралельно. Розвиток емфіземи призводить до редукції судинної мережі в неспроможних до газообміну ділянках легеневої тканини. В результаті цього відбувається перерозподіл кровотоку в ділянки легень, які збереглися, виникають виражені вентиляційно-перфузійні порушення, гіпоксемія і гіперкапнія. Ці розлади можуть компенсуватися посиленням роботи дихальної мускулатури і створювати порочне коло, що обумовлює втомлюваність дихальних м'язів і прогресування дихальної недостатності, за якої розвивається легенева гіпертензія, формується легеневе серце, а при його декомпенсації – серцева недостатність за великим колом кровообігу. Механізми розвитку бронхообструкції зумовлені також участю в цьому процесі вегетативної нервової системи. Через блукаючий нерв передаються імпульси, які визивають скорочення гладеньких м'язів бронхів, а через легеневі симпатичні сплетення забезпечується адренергічна дія, яка розслаблює ці м'язи. Адренергічна стимуляція зменшує виразність бронхоконстрикції переважно шляхом гальмівної іннервації вагусних постгангліонарних нейронів із пресинаптичним пригніченням виділення ацетилхоліну. Адренергічний дисбаланс не є єдиною причиною порушення тону бронхіального дерева. Порушення, які виникають при ХОБ, можуть бути пов'язаними зі зміною співвідношення адрено- і холінорецепторів на користь переваги кількості холінергічних структур. Відомо, що стимуляція холінергічних рецепторів ацетилхоліном призводить до підвищення активності тучних клітин з посиленням їх

дегрануляції і викидом медіаторів запалення. Оскільки холінергічні рецептори відіграють важливу роль у регуляції тонуусу бронхів, опосередковують продукцію бронхіального секрету, їх надлишкова стимуляція нерідко сприяє розвитку різноманітних бронхоспастичних реакцій або їх еквівалентів. Запальні зміни в бронхах змінюють нормальну чутливість рецепторних закінчень до дії звичайних фізіологічних стимулів і призводять до формування бронхіальної гіперреактивності, яка супроводжується розвитком бронхоспазму, набряку і гіперсекреції, що є найважливішими складовими ланками патогенезу ХОБ. Розподіл рецепторних структур на різних рівнях бронхіального дерева свідчить про те, що адренергічні рецептори, на відміну від холінергічних, розподілені відносно рівномірно з деякою перевагою на рівні середніх, а β -рецептори – на рівні дрібних бронхів. У зв'язку з цим природно, що β -агоністи виявляються найбільш ефективними при захворюваннях з обструкцією дрібних бронхів. Максимальна щільність холінергічних рецепторів відмічається на рівні великих і середніх бронхів. Мускаринові холінергічні рецептори дуже неоднорідні: М1 представлені в парасимпатичних гангліях, М3 – на ефекторних клітинах («мішенях»), М2 – на закінченнях постгангліонарних холінергічних волокон. Стимуляція цього підтипу рецепторів призводить до зниження секреції ацетилхоліну. Зменшення функції М2-рецепторів підвищує вагус-опосередковану бронхоконстрикцію внаслідок контакту з алергенами, вірусними інфекціями дихальних шляхів та ін. Таким чином, особливості розміщення і будови рецепторного апарату вегетативної нервової системи в бронхах обумовлює високу ефективність у лікуванні хворих на ХОЗЛ саме антихолінергічних лікарських засобів.

Етіопатогенез ЕЛ

Розрізняють екзогенні та ендогенні етіологічні фактори, які викликають розвиток *первинної* ЕЛ. До *екзогенних* факторів належать паління, шкідливе виробниче забруднення повітря, інфекційне запалення. Встановлено, що у людей, які палять, ЕЛ зустрічається в 15 разів частіше ніж у людей, які не палять. Продукти паління стимулюють діяльність альвеолярних макрофагів та деяких інших клітинних елементів, які здатні виділяти речовини, що мають протеолітичну активність (еластаза, гідралаза, нейтрофільна протеаза). Крім цього, при тривалому палінні знижується активність інгібіторів протеолізу і, насамперед, альфа1-антитрипсину. Разом із тим протеази зумовлюють поступове руйнування тонких структур респіраторного відділу легень. Також паління викликає дисбаланс в системі ПОЛ/АОС з перевагою оксидантів, які спричиняють пошкоджуючий вплив на альвеолярні стінки. Інфекційне запалення стимулює протеолітичну активність макрофагів та лімфоцитів. Серед полутантів максимальну активність у відношенні розвитку емфіземи мають оксиди азоту та сірки, які пошкоджують стінки альвеол, активують протеолітичні ферменти, спричиняють прооксидантну дію та підвищують продукцію медіаторів запалення (лейкотрієнів, прозапальних цитокінів, простагландинів). У результаті вказаних

вище метаболічних порушень відбувається розрегулювання репаративної активності легеневої тканини за рахунок пригнічення синтетичної функції фібробластів, що продукують колаген та еластин – основні структурні елементи еластичного каркасу легень.

До *ендогенних* етіологічних факторів, що зумовлюють первинну ЕЛ, відносять наступне:

- генетичні фактори (дефіцит $\alpha 1$ -антитрипсину, генетичний дефект еластину);
- порушення обміну мукополісахаридів у легеневій тканині;
- вроджені дефекти структурних глікопротеїдів (легеневий колаген, еластин, протеоглікани);
- слабкість гладком'язового каркасу легень, яка може зумовити перетворення респіраторних бронхіол та альвеолярних ходів у гладкостінні емфізематозні порожнини без деструкції альвеолярних перетинок;
- порушення співвідношення між андрогенами і естрогенами, що може викликати пошкодження строми легень (цей механізм бере участь у розвитку ЕЛ у людей старечого віку).

Нейтрофіли і альвеолярні макрофаги в легенях у здорових людей виділяють протеолітичні ферменти, насамперед, еластазу, в достатній кількості, щоб викликати розвиток ЕЛ. Але в нормі цьому перешкоджає $\alpha 1$ -антитрипсин, що міститься в крові, бронхіальному секреті та в інших структурах. У випадку генетично обумовленого дефіциту $\alpha 1$ -антитрипсину, а також його нестачі, викликаній палінням, агресивними факторами зовнішнього середовища, професійними шкідливими чинниками, відбувається зсув в системі протеоліз/ $\alpha 1$ -антитрипсин в бік протеолізу.

Основною причиною розвитку *вторинної* ЕЛ є ХОБ. Обструкція бронхів, пов'язана з бронхоспазмом, набряком слизової оболонки, надлишком в'язкого секрету, сприяє утворенню т. зв. «повітряної пастки» – у момент вдиху повітря через звужений просвіт дрібних бронхів проникає в альвеоли, а при видиху бронхи повністю перекриваються і повітря залишається в альвеолах. Це викликає альвеолярну гіпертензію, перерозтягнення стінок альвеол і трофічні зміни в них. Нейрогуморальні зміни, що супроводжують запальні процеси в дрібних бронхах, також сприяють розвитку ЕЛ.

Крім дифузної емфіземи, існують її локалізовані види. Причиною вогнищевої емфіземи може бути клапанна обтурація дрібних бронхів, вікарна емфізема, вроджена часткова емфізема.

Класифікація ХОЗЛ. Виділяють 4 стадії ХОЗЛ згідно зі ступенем тяжкості перебігу захворювання, який визначають за результатами обстеження хворого в клінічно стабільний період у разі відсутності загострення захворювання (*табл. 1*). Такий підхід дозволяє розробити для хворого на ХОЗЛ план базисної терапії, який необхідно послідовно виконувати. При визначенні стадії ХОЗЛ враховуються вираженість клінічних ознак хвороби та функціональних характеристик бронхообструктивного синдрому.

Ознаки стадії (ступеня тяжкості перебігу) ХОЗЛ

Стадія та ступінь тяжкості перебігу ХОЗЛ	Ознаки ХОЗЛ
I (легкий)	ОФV ₁ /ФЖЄЛ < 70 %, ОФV ₁ > 80 % від належних. Звичайно, але не завжди, хронічний кашель, виділення харкотиння
II (помірний)	ОФV ₁ /ФЖЄЛ < 70 %.50 % < ОФV ₁ < 80 % від належних. Симптоми прогресують, з'являється задишка при фізичному навантаженні та під час загострень
III (тяжкий)	ОФV ₁ /ФЖЄЛ < 70 %.30 % < ОФV ₁ < 50 % від належних. Збільшення задишки, повторні загострення, що погіршує якість життя хворих
IV (дуже тяжкий)	ОФV ₁ /ФЖЄЛ < 70 % *, ОФV ₁ < 30 % від належних, або ОФV ₁ < 50 % від належних з наявністю хронічної легеневої недостатності. Подальше прогресування симптомів, якість життя значно погіршена, загострення можуть загрожувати життю

Примітка: * у разі дуже тяжкого перебігу ХОЗЛ та значного зменшення ФЖЄЛ співвідношення ОФV₁/ФЖЄЛ збільшується і втрачає діагностичну цінність.

Клінічна класифікація хронічного бронхіту

I. **Форми:** простий; гнійний; обструктивний; гнійно-обструктивний.

II. **Перебіг хвороби:** латентний; із рідкісними загостреннями; з частими загостреннями; безперервно рецидивуючий.

III. **Фази процесу:** загострення; ремісія.

IV. **Ускладнення:** емфізема легень; кровохаркання; дихальна недостатність.

Вторинна легенева гіпертензія: а) транзиторна стадія; б) стабільна стадія без недостатності кровообігу; в) стабільна стадія з недостатністю кровообігу.

Класифікація ЕЛ за Путовим Н. В. (1984)

1. *За патогенезом:*

- а) первинна (ідіопатична, есенціальна), яка виникає в неушкоджених легенях;
- б) вторинна, яка виникає на тлі інших захворювань легень.

2. *За розповсюдженістю:*

- а) дифузна;
- б) локалізована.

3. *За морфологічними ознаками:*

- а) панацинарна (панлобулярна) – з ураженням цілого ацинуса;
- б) центріацинарна (центрилобулярна) – з ураженням центральної частини ацинуса;

в) періацинарна (перилобулярна) – з ураженням периферії ацинуса;

г) ірегулярна (що локалізується біля рубців);

д) бульозна, з наявністю великої кількості бул – емфізематозних порожнин, діаметр яких більше 1 см.

4. *Особливі форми:*

- а) вроджена часткова ЕЛ;
- б) синдром Мак–Леода.

Крім того, виділяють *інтерстиціальну* (коли повітря проникає в строму легень перибронхіально, перилобулярно) та *альвеолярну* (коли надлишок повітря знаходиться в альвеолах) ЕЛ. Визначають *гостру* обструктивну емфізему, яка спостерігається при бронхіальній астмі, і *хронічну*. При загальних інволютивних змінах в організмі розвивається *необструктивна стареча емфізема*. До необструктивної належить і т. зв. *вікарна емфізема*, яка характеризується розширенням легеневої тканини, що залишилась після видалення частки або частини легені.

Класифікація ЕЛ за Сєрковою В. К., Станіславчук М. А., Монастирським Ю. І. (2005)

1. Тільки розширення:

а) невибірковий розподіл (компенсаторна емфізема; емфізема, пов'язана з частковою обструкцією головного бронха);

б) вибірковий розподіл з переважним ураженням респіраторних бронхіол (легенева емфізема, викликана пилом).

2. Руйнування стінок повітряних просторів:

а) невибірковий розподіл (панацінарна деструктивна емфізема);

б) вибірковий розподіл з переважним ураженням респіраторних бронхіол (центрилобулярна емфізема);

в) нерівномірний розподіл (нерівномірна емфізема).

Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду

J40. Бронхіт, не уточнений як гострий або хронічний.

Примітка: не уточнений бронхіт у дітей у віці до 15 років може вважатися як гострий і тому вноситься у рубрику J20.

Виключено: бронхіт:

- алергічний БДВ (J45.0)
- астматичний БДВ (J45.9)
- спричинений хімічними речовинами (гострий) (J68.0)

J41. Простий та слизово-гнійний хронічний бронхіт

Виключено: хронічний бронхіт:

БДВ (J42)

• обструктивний (J44.-)

J41.0 Простий хронічний бронхіт

J41.1 Слизово-гнійний хронічний бронхіт

J41.8 Змішаний, простий та слизово-гнійний хронічний бронхіт

J42. Неуточнений хронічний бронхіт

Виключено: хронічний (а):

- астматичний бронхіт (J44.-)
- бронхіт:
- простий та слизово-гнійний (J41.-)
- з обструкцією дихальних шляхів (J44.-)

- емфізематозний бронхіт (J44.-)
- обструктивна легенева хвороба БДВ (J44.9)

J43. Емфізема

Виключені: емфізема:

- компенсаторна (J98.3)
- спричинена хімічними речовинами, газами, димами або парами (J68.4)
- інтерстиціальна (J98.2)
- новонародженого (P25.0)
- медіастинальна (J98.2)
- хірургічна (підшкірна) (T81.8)
- травматична підшкірна (T79.7)
- зі хронічним (обструктивним) бронхітом (J44.-)
- емфізематозний (обструктивний) бронхіт (J44.-) J43.0 Синдром Мак-

Леода

J43.1 Панлобулярна емфізема J43.2 Емфізема центрилобулярна J43.8

Інша емфізема

J43.9 Емфізема, неуточнена

J44. Інша хронічна обструктивна хвороба легень

Включено: хронічний:

- бронхіт:
- астматичний (обструктивний)
- емфізематозний
- бронхіт з:
- обструкцією дихальних шляхів
- емфіземою
- обструктивний (а):

- астма
- бронхіт
- трахеобронхіт

Виключені: астма (J45.-)

астматичний бронхіт БДВ (J45.9) бронхоектазія (J47)

хронічні:

- бронхіт:
- БДВ (J42)
- простий та слизово-гнійний (J41.-)
- трахеїт (J42)
- трахеобронхіт (J42)
- емфізема (J43.-)
- хвороби легень, зумовлені зовнішніми агентами (J60-J70)

Клінічні прояви ХОЗЛ

Хронічний кашель, звичайно, є першим симптомом у розвитку ХОЗЛ, що упереджує задишку. Спочатку може виникати інколи, з часом турбує щоденно. Частіше турбує вдень, рідше – вночі, може бути непродуктивним, без виділення харкотиння. У деяких випадках може бути відсутнім.

Зазвичай після кашлю спостерігається виділення невеликої кількості слизового харкотиння

Задишка прогресуюча (посилюється поступово впродовж років); персистоюча (турбує хворого щоденно); виникає чи погіршується при фізичному навантаженні, що спричиняє його погану переносимість; надалі виникає в спокої і значно обмежує життєдіяльність; посилюється під час респіраторних інфекцій; може визначатися хворим як необхідність додаткового зусилля при диханні через дихальний дискомфорт, стиснення грудної клітки, часте дихання.

Наявність в анамнезі факторів ризику, особливо паління, впливу промислового пилу та хімікатів, кухонного диму, продуктів згоряння біоорганічного палива.

При тяжкому ХОЗЛ можливі втрата маси тіла, анорексія, остеопороз, депресивні стани та/або занепокоєння, тривога (системні наслідки захворювання).

При ХОБ має місце синдром *хронічної бронхіальної обструкції* – кількість кашльових поштовхів значно зростає, знижується їх сила (визначається за силою потоку повітря долонею, піднесеною до рота хворого). Під час кашлю пацієнт тяжко напружується, здуваються шийні вени, шкіра грудей і обличчя червоніє, але при цьому виділяється незначна кількість мокротиння. Найбільш часто надсадний малопродуктивний кашель буває вранці. Протягом дня прохідність бронхів покращується, дренаж мокротиння зростає – хворий «розкашлюється». Надсадний малопродуктивний кашель не виконує дренажних функцій, а тільки сприяє розвитку емфіземи та бонхоектазів, тому повинен подавлятися лікарськими засобами. На пізній стадії розвитку захворювання внаслідок загибелі рефлексогенних зон кашльовий рефлекс може вгасати, і кашель зникає навіть при наявності великої кількості гнійного мокротиння. У таких випадках необхідно стимулювати кашель до повного дренажу бронхів.

При синдромі бронхіальної обструкції задишка виникає непомітно, поступово, але згодом неухильно прогресує. У 25 % хворих на ХОБ задишка довго є єдиним симптомом. Вираженість задишки непостійна, залежить від метеорологічних та інших факторів – температури, вологості, атмосферного тиску, запахів та інше. Перманентну обструкцію бронхів при ХОБ треба диференціювати від минущої обтурації бронхів слизом вранці, що проявляється відчуттям утрудненого дихання та зникає після відкашлювання харкотиння.

Бронхоспастичний синдром характеризується власним специфічним варіантом кашлю, що виникає нападopodobно, нерідко без видимої причини, має надсадний характер, триває 30–40 хв, має типовий добовий ритм (вечір, ніч), усувається прийомом бронхоспазмолітиків. Такий кашель нерідко супроводжується диханням зі свистом і відчуттям утрудненого дихання та задишкою.

Дихальна недостатність нерідко супроводжується симптомами гіперкапнії. Рефлекторне розширення мозкових судин проявляється головним болем, який посилюється вночі на фоні гіповентиляції, порушенням ритму сну – денною сонливістю і безсонням вночі, анорексією, поодинокими м'язовими посмикуваннями або значним тремором аж до судом. Виразність порушення свідомості варіабельна – від зниження здатності концентрувати увагу до сплутаності свідомості, ступору й коми. Розширення мозкових судин може призводити до інтракраніальної гіпертензії, набряку сосків зорового нерва. Вазодилатація судин шкіри проявляється гіперемією обличчя та шиї, підвищеною пітливістю.

Синдром загальної інтоксикації супроводжує важкі загострення хронічного бронхіту, проявляється загальним нездужанням, ознобом або пітливістю, особливо вночі (симптом «вологоді подушки»), сонливістю, тахікардією при нормальній чи субфебрильній температурі.

Головним симптомом ЕЛ є експіраторна задишка, яка спочатку виникає при фізичному навантаженні, а надалі і в стані спокою. Задишка посилюється при зміні погоди, в осінньо-зимовий період, при простудних захворюваннях, під час загострення бронхіту, під час нападу кашлю. Видих у хворих подовжений, нерідко нагадує пихтіння, але послаблений настільки, що хворий не завжди може задути полум'я свічки. *Кашель* часто має нападopodobний характер, з незначною кількістю харкотиння, супроводжується легким свистом.

Ступені ЕЛ:

1) не визначається абсолютна серцева тупість, нижня межа легень не змінена, але екскурсія легеневих країв по I axillary media зменшується до 4 см;

2) опущення нижньої межі легень на одне ребро і обмеження екскурсії до 2 см;

3) нижня межа легень зміщується вниз на 2 ребра, екскурсія легеневих країв відсутня.

Клінічна картина ЕЛ залежить від наявності і вираженості дихальної недостатності і ступеня гіпоксемії.

Фізикальне обстеження. Фізикальні ознаки зазвичай з'являються при тяжкому ХОЗЛ. Найбільш характерними фізикальними ознаками у хворого з тяжким перебігом ХОЗЛ є центральний ціаноз, синюшність слизових; велика діжкоподібна грудна клітка, сплюснення куполу діафрагми, участь у диханні допоміжної мускулатури, зменшення серцевої тупості при перкусії, розширення ксифостерального кута; збільшення частоти дихання (> 20/хв), зменшення глибини дихання; подовжений видих; пацієнти

видихають скрізь зімкнені губи (щоб уповільнити видих і покращити спорожнювання легень); при аускультатії – послаблення дихальних шумів, свистячі хрипи при спокійному диханні, потрiскування на вдиху; серцеві шуми найкраще вислуховуються в ділянці мечоподібного відростка.

При виникненні *ЕЛ* грудна клітка набуває дiжкоподiбноi або дзвоноподiбноi форми: передньо-заднiй розмiр грудноi клiтки збiльшується, розвивається кiфоз грудного вiддiлу хребта, ребра набувають горизонтального напрямку, костальний кут стає тупим. Надключичнi ямки вибухають, шия стає коротшою. Дихальнi екскурсії грудноi клiтки зменшенi, супроводжуються помiтним напруженням допомiжних дихальних м'язiв, втягненням мiжреберних промiжкiв.

Периферична остеодистрофiя (симптом «барабаних паличок») спостерiгається при хронiчному бронхiтi досить рiдко.

Перкуторнi змiни визначають за наявностi емфiземи легень. Перкуторний звук набуває коробкового вiдтiнку, при поєднаннi з пневмосклерозом спостерiгається «мозаiчна» перкуторна картина – чергування зон притуплення та дiлянок iз коробковим звуком. Нижнi межi легень опущенi, рiзко знижена iх рухомiсть. Внаслiдок «розповзання» медiальних краiв легень розмiри абсолютної серцевої тупостi зменшуються, межi вiдносноi серцевої тупостi набувають нечiткого характеру.

При аускультатiї найбільш ранньою ознакою порушення бронхiальноi прохiдностi є *подовження видиху* – у нормi спiввiдношення тривалостi вдиху й видиху дорiвнює 1:1,1 – 1:1,2. Часто визначають шорстке дихання з нерiвним характером. Емфiзема легень призводить до ослаблення дихання («ватне» дихання).

Частим аускультативним симптомом ХОБ є *хрипи*, тональнiсть яких залежить вiд калiбру бронхiв, ураженням яких вони зумовленi. Чим менший калiбр уражених бронхiв, тим вище тональнiсть сухих хрипiв. При ураженнi дрiбних бронхiв, що супроводжується скупченням у них в'язкого мокротиння, звуженням iх просвiту внаслiдок бронхоспазму з'являються хрипи зi свистом високої тональностi. Переважне ураження бронхiв середнього калiбру проявляється хрипами iз дзижчанням. У великих бронхах виникають низькi басовi хрипи. Оскiльки швидкiсть потоку повітря, вiд якої залежить звучнiсть хрипiв, у певнi фази дихання рiзна у бронхах рiзного калiбру, низькочастотнi хрипи пiдсилюються у фазi вдиху, високочастотнi – у фазi видиху.

Виявити ознаки прихованої бронхiальної обструкції (подовження видиху та хрипи зi свистом на висотi видиху) можна при аускультатiї хворого у горизонтальному положеннi та при форсованому диханнi. Сухi й вологi хрипи вiдрiзняються несталiстю, можуть зникати пiсля покашлювання.

Вологi хрипи з'являються за наявностi рiдкого мокротиння у просвiтi бронхiв. Характер вологих хрипiв визначається калiбром бронхiв. Великопухирчастi вологi хрипи вислуховуються або в зонi проєкцiї великих бронхiв, або над порожнинами, бронхоектазами у легенях. Наявнiсть великопухир-

частих вологих хрипів над периферичними відділами легень, де немає великих бронхів, є достовірною ознакою бронхоектазів. Средньопухирчасті хрипи характерні для циліндричних бронхоектазів.

При фізикальному обстеженні *серцево-судинної системи* може виявитися патологічна пульсація в епігастрії, зумовлена або гіпертрофією правого шлуночка, або позиційним зміщенням серця внаслідок вираженої ЕЛ. Пульс нерідко повний, стрибаючий. У 25 % хворих на хронічний бронхіт виявляється пульмоногенна артеріальна гіпертензія, зумовлена стійкою гіперкапнією. Тони серця можуть бути приглушені (емфізематозне ослаблення), при легеневої гіпертензії вислуховується акцент II тону над легеневою артерією. При хронічному легеневому серці з правошлуночковою недостатністю може вислуховуватися ритм галопа над мечоподібним відростком.

При вираженій ЕЛ спостерігається позиційне зміщення печінки вниз. При цьому печінка безболісна, еластична, не зменшується після прийому діуретиків, не поєднується з набряками.

Два характерних фенотипи пацієнтів з ХОЗЛ

«Рожеві та пухляці» (*pink puffer*).

Емфізематозний тип – перевага емфіземи

- Переважає задишка, відносно постійна
- Шкіра з рожево-сірим відтінком
- Хворі частіше астеничної статури
- Маса тіла знижена
- Кашель приєднується після розвитку задишки, сухий
- Харкотиння виділяється мало
- Грудна клітка збільшена за обсягом
- Подих ослаблений
- Хрипи в легенях відсутні
- Гіпоксія в стані спокою не спостерігається, однак толерантність до фізичного навантаження в них набагато знижена
- Частіше вони набувають вимушеного положення тіла з нахилом вперед і фіксацією плечового пояса
- Видихи робляться через підгорнуті губи
- Рідко, звичайно на пізніх стадіях формується легеневе серце
- Легеневої гіпертензії немає чи мінімально виражена

«Сині й одутлі» (*blue bloater*).

Бронхітичний тип – перевага бронхіту

- Переважає кашель
- Пікнічна конституція, схильність до повноти
- Дифузний ціаноз у спокої

- Задишка помірна, підсилюється при загостренні
- Набряки гомілок
- Хрипи в нижніх відділах легень
- Посилення II тону над легеневою артерією
- Ранній розвиток хронічного легеневого серця
- Центроацинарна емфізема

Додаткові методи дослідження при ХОЗЛ.

1. *Рентгенологічні ознаки.* При рентгенологічному дослідженні – легені великого об'єму, низьке стояння діафрагми, вузька тінь серця, збільшений ретростернальний повітряний простір, іноді визначаються емфізематозні були.

2. *Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД).* Спірометрія є обов'язковою при встановленні діагнозу ХОЗЛ, вона потрібна і для оцінки ступеня тяжкості захворювання, і для періодичного моніторингу для оцінки прогресування захворювання.

Для виявлення захворювання на ранніх стадіях спірометрію бажано виконувати при скаргах на хронічний кашель та виділення мокротиння навіть за відсутності задишки.

Спірометрія дозволяє вимірювати максимальний об'єм повітря, що видихається при форсованому видиху від точки максимального вдиху (ФЖЄЛ); об'єм повітря, що видихається за першу секунду проведення цього маневру (об'єм форсованого видиху за першу секунду, ОФВ₁); співвідношення цих двох вимірів (ОФВ₁ / ФЖЄЛ); пікову об'ємну швидкість видиху ПОШ_{вид} та миттєві об'єми видиху на різних рівнях ФЖЄЛ (МОС 25, 50, 75, 25–75). Отримані спірометричні показники оцінюються шляхом порівняння з належними для кожного хворого, що обраховуються з урахуванням віку, зросту, статі та раси пацієнта.

Для пацієнтів з ХОЗЛ *легкого та помірного ступеня тяжкості* характерне незначне зменшення як ОФВ₁ так і ФЖЄЛ. Ступінь виразності спірометричних порушень відображує ступінь тяжкості ХОЗЛ. Значення після прийому бронхолітика ОФВ₁ < 80 % на тлі співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ < 70 % підтверджує наявність обмеження дихальних шляхів, що є не повністю зворотнім. Співвідношення ОФВ₁ / ФЖЄЛ є більш чутливим показником наявності бронхіальної обструкції, і його зменшення < 70 % вважають ранньою ознакою обмеження прохідності дихальних шляхів у пацієнтів, у яких ОФВ₁ залишається нормальним (> 80 % належних).

Піковий об'єм видиху (ПОШ_{вид}) застосовується для визначення обмеження прохідності дихальних шляхів, але при ХОЗЛ кореляція між ПОШ_{вид} та ОФВ₁ – низька. Визначення ПОШ_{вид} може призвести до недооцінки ступеня бронхообструкції у цих хворих. Якщо немає можливості провести спірометричне дослідження, наявність подовження форсованого видиху більше 6 с є грубим, але корисним визначенням – предиктором зменшення співвідношення ОФВ₁ / ФЖЄЛ < 50 %. У той же час значне зниження ФЖЄЛ

паралельно зі зниженням $ОФВ_1$ у випадку тяжкого перебігу ХОЗЛ дещо зменшує діагностичну цінність співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ$.

З метою диференційної діагностики з бронхіальною астмою та для визначення персонально кращого показника ФЗД для кожного пацієнта проводиться тест для визначення зворотності бронхіальної обструкції в пробі з бронхолітиком.

Методика теста: перед проведенням дослідження пацієнт повинен утримуватися від прийому бронхолітиків короткої дії впродовж не менше 6 год, пролонгованої дії – 12 год, холінолітика пролонгованої дії – 24 год. Спірометрія (дослідження $ОФВ_1$) проводиться до та через 15 хв після інгаляції через спейсер великого об'єму 400 мкг β_2 -агоністу короткої дії або через 30–45 хв після інгаляції 80 мкг холінолітика короткої дії або комбінованих бронхолітиків (іпратропію бромід + сальбутамол, іпратропію бромід + фенотерол). Збільшення $ОФВ_1$ на 12 % від початкових значень + його збільшення в абсолютних значеннях ≥ 200 мл свідчить про наявність зворотності бронхообструкції.

При прогресуванні захворювання збільшується бронхіальна обструкція, зростає загальний бронхіальний опір (R_{tot}), виникає та зростає експіраторне здуття легень, розвиваються повітряні пастки в легенях, що виникають внаслідок втрати еластичної віддачі легень та колапсу дихальних шляхів, перерозподіляється структура загальної ємності легень (ЗЄЛ): зростають функціональна залишкова ємність легень (ФЗЄЛ), залишковий об'єм легень (ЗОЛ), збільшується співвідношення ЗОЛ/ЗЄЛ; зменшуються ємність вдиху ($Є_{вд}$) та резервний об'єм вдиху ($РО_{вд}$). З метою комплексної оцінки цих показників необхідно проводити більш повне та інформативне дослідження – *загальну бодіплетизмографію*. У складних діагностичних випадках та для вирішення питання щодо оперативних втручань проводиться вимірювання дифузійної здатності легень. На пізніх стадіях ХОЗЛ значно зростає залишковий об'єм легень (ЗОЛ) у структурі загальної ємності легень (ЗЄЛ) і співвідношення ЗОЛ / ЗЄЛ стає більше 40 %. При цьому зростає непропорційність співвідношення вентиляція/перфузія (V/Q), що призводить до порушення газообміну.

З метою моніторингу прогресування ХОЗЛ, оцінки ефективності застосованих лікувальних заходів у конкретного хворого проводиться щорічна спірометрія. Так, якщо у здорових людей щорічне зниження $ОФВ_1 < 30$ мл, то у хворих на ХОЗЛ – 30–60 мл і більше.

3. *Вимірювання газів артеріальної крові* проводиться у пацієнтів при $ОФВ_1 < 40$ % належних, або при наявності клінічних проявів легеневої недостатності, недостатності правих відділів серця. На легеневу недостатність вказують $PaO_2 < 8,0$ кПа (60 мм рт. ст.) при/без $PaCO_2 > 6,7$ кПа (50 мм рт. ст.) в артеріальній крові. *Оцінка легеневої гемодинаміки* важлива лише при розвитку легеневої недостатності.

Рівні досліджень хворих на ХОЗЛ. Перший рівень – звичайний об'єм дослідження, яке включає спірометрію із аналізом кривої «потік-об'єм» форсованого видиху (визначення ОФВ₁, життєвої ємності легень (ЖЄЛ), ФЖЄЛ). У пробах з бронхолітиками (β_2 -агоніст, холінолітик) визначається зворотність бронхообструкції. Проводиться також рентгенографія органів грудної клітки з метою виключення інших причин бронхообструкції. У важких хворих вимірюється газовий склад крові.

Другий рівень досліджень іноді застосовують у зв'язку з ускладненою діагностикою типу обструкції (астма, ХОЗЛ, ЕЛ). Зокрема, застосовують моніторинг пікової об'ємної швидкості видиху (підфлоуметрія) та ОФВ₁ (спірометрія). Досліджують бронхіальний опір, загальну ємність легень та легеневі об'єми (бодіплетизмографія), що складають її структуру. Також вимірюють гемоглобін та гематокрит, виконують електрокардіографію, тобто проводяться дослідження, які дозволяють виявити порушення серцево-судинної системи внаслідок ускладнення ХОЗЛ.

Третій рівень досліджень спрямований на специфічну для кожного хворого ідентифікацію симптомів та ознак, що дозволяє правильно оцінити та, по можливості, коригувати порушення, яке було виявлено. Так, рекомендується вимірювання оксигенації артеріальної крові у хворих, у яких ОФВ₁ < 50 % від належних величин.

Полісомнографія проводиться для виявлення обструктивного сонного апное.

Дослідження функції дихальних м'язів дозволяє визначити ступінь їх стомлюваності.

Інформативні також *тести із навантаженням*, особливо у випадку диспропорційної недостатності дихання.

Комп'ютерна томографія застосовується для виявлення емфізематозних бул та розпізнавання бронхоектазів.

У разі наявності гнійного *харкотиння* проводиться його *мікробіологічне дослідження* для виявлення етіопатогенів інфекційних загострень ХОЗЛ.

У молодих людей, які страждають на ХОЗЛ, визначається рівень *a1-антитрипсину*.

Діагностика ХОБ. Обов'язкові методи діагностики – *дослідження ФЗД, цитологічне дослідження харкотиння, рентгенографія органів грудної клітки*, а додаткові (за показаннями) – *мікробіологічне дослідження харкотиння, визначення газового складу крові, імунологічне та бронхологічне обстеження, проба з фізичним навантаженням*.

1. *Гемограма.* У клінічному аналізі крові у хворих на ХОБ може бути вторинний еритроцитоз із збільшенням гематокриту і підвищенням рівня гемоглобіну, які компенсують стан хронічної гіпоксії у хворих із дихальною недостатністю. Інколи еритроцитоз маскується пропорційним підвищенням об'єму плазми крові, також він викликає фіксацію чи зниження ШОЕ, блокує лейкоцитарну реакцію. У багатьох хворих на ХОБ визначається еозинофілія різного ступеня вираженості. При вираженому загостренні захворювання може спостерігатися лейкоцитоз.

2. *Білкові фракції сироватки крові.* При біохімічному дослідженні у сироватці крові виявляються ознаки активного запального процесу: підвищуються рівні гаптоглобіну, сіалових кислот, серомукоїдів, С-реактивного пептиду, альфа2-глобулінів, рідше – альфа1- та гамма-глобулінів, знижується альбумін-глобуліновий коефіцієнт. Активність запального процесу в бронхах відповідає мірі підвищення концентрації сіалових кислот, СРП, альфа2-глобулінів у сироватці крові.

3. *Дослідження харкотиння.* За даними мікроскопії судять про характер харкотиння та запального процесу у бронхах. Слизове та слизово-гнійне мокротиння виявляють при катаральному бронхіті. При гнійному бронхіті мокротиння має гнійний характер, містить велику кількість нейтрофільних лейкоцитів, макрофагів, клітин бронхіального епітелію.

Непрямыми ознаками обструктивного синдрому та бронхоспазму є слизові та гнійні пробки, бронхіальні зліпки. При рідкісній фібринозній формі хронічного бронхіту в мокротинні виявляються «муляжі бронхіального дерева».

Характерна зміна фізико-хімічних властивостей мокротиння. При ХОБ ранкове мокротиння має лужну реакцію, добове – кислу або нейтральну. Відхилення від оптимальних значень в'язкості та еластичності мокротиння викликає уповільнення мукоциліарного транспорту, вимагає корекції муколітиками. Зазвичай слизове мокротиння відрізняється підвищеною еластичністю та зниженою в'язкістю, гнійне – зниженою еластичністю та підвищеною в'язкістю. Активність запального процесу в бронхах знаходиться у відповідності з підвищенням рівня сіалових кислот, загального білка, IgA, ДНК у мокротинні.

Для встановлення етіологічного діагнозу (визначення інфекційного збудника) використовують *мікробіологічне дослідження мокротиння* або бронхіальних змивів, аспіратів з бронхів, рідко – мазків з гортані або зіва. Правила забору мокротиння для дослідження: вранці, перед відкашлюванням, хворий чистить зуби і тричі прополіскує рот кип'яченою водою. Після цього збирають мокротиння у стерильну банку і висівають на поживні середовища протягом 1–2 год після забору.

4. *Імунологічні дослідження.* Можливе імунологічне визначення характеру збудника методом парних сироваток: виявлення різкого збільшення кількості антибактеріальних антитіл та бактеріальних антигенів у сироватці крові на початку загострення та через 1–2 тиж.

5. *Рентгенологічні дослідження.* Рентгенологічні зміни зустрічаються не більше, ніж у 30 % хворих на хронічний бронхіт, зазвичай, при багаторічному стажі захворювання. Неускладнений бронхіт не має специфічних рентгенологічних симптомів. Можлива достовірна рентгенологічна діагностика ускладнень хронічного бронхіту: пневмосклерозу, емфіземи легень, легеневої гіпертензії, хронічного легеневого серця.

• *Сітчастий пневмосклероз* рентгенологічно проявляється підсиленням легеневого малюнка (збільшення числа елементів легеневого малюнка на

одиницю площі легеневого поля), дифузною стільниковподібною або сітчастою деформацією легеневого малюнка. Дані зміни зумовлені пери- бронхіальним склерозом, склерозом міжацинарних, міжчасткових та між- сегментарних перегородок. Сітчаста деформація легеневого малюнка типова для ХОБ з ураженням дрібних бронхів. Груба великопориста де- формація легеневого малюнка може бути зумовлена бронхоектазами. Пневмосклероз більш виражений у базальних відділах легень. Типове зменшення різниці у прозорості легень на вдиху й видиху.

- *Легенева гіпертензія* характеризується зменшенням калібру дрібних периферичних судин внаслідок генералізованого судинного спазму на фоні розширення великих гілок легеневої артерії – симптом «стрибка калібру». Розширюється низхідна гілка правої легеневої артерії – більше ніж 16–18 см. Конус легеневої артерії вибухає.

6. Бронхографія.

Бронхографічне дослідження дозволяє виявити ознаки хронічного бронхіту у 97 % хворих. Накопичення слизу у бронхах призводить до крайового незаповнення бронхів контрастом, появи дефектів наповнення, нерівності внутрішніх контурів, фрагментованого заповнення бронхів, зменшення числа бокових гілок та обриву бронхів з тупим закінченням периферичних кінців – симптом «обрубаного сучка», зустрічається у 80 % хворих. Бронхоспазм при бронхографії проявляється нерівномірним зменшенням просвіту бронхів – симптом «ниткоподібних бронхів».

У нижніх відділах бронхів нерідко виявляються поодинокі бронхоектази. Ознаками ураження периферичних бронхів є бронхоектази («озерця»), округлі тіні діаметром 1–3 мм у кінці дрібних бронхіальних гілок. Бронхо- графічними ознаками ЕЛ є розсування периферичних гілок бронхів, що супроводжується збільшенням кутів розгалуження дрібних бронхів.

7. Дослідження функції зовнішнього дихання. Для моніторингу функції органів дихання в домашніх умовах рекомендується визначення *пікової швидкості видиху* за допомогою портативних приборів – *пікфлуорометрів*.

Для постановки діагнозу, вибору адекватного методу лікування, прогнозування перебігу захворювання необхідно з'ясувати, чи є у хворого порушення бронхіальної прохідності, наскільки зворотні ці зміни та який їх механізм – ці зміни зумовлені холінергічними або адренергічними впливами.

Трахеобронхіальне дерево за анатомо-фізіологічними особливостями поділяють на три «поверхи»: позагрудні дихальні шляхи, центральні відділи внутрішньогрудних дихальних шляхів (великі бронхи 1–4-го порядку та дрібні бронхи 5–7-го порядку), периферичний відділ внутрішньогрудних дихальних шляхів (бронхи 8–10-го порядку, бронхіоли 11–16-го порядку).

Відповідно до цього виділяють декілька варіантів обструктивного синдрому.

1. На рівні позагрудних дихальних шляхів – фіксований або клапанний стеноз трахеї.

2. На рівні центрального відділу внутрішньогрудних дихальних шляхів – дискінезія трахеї та великих бронхів, запальне чи спастичне звуження просвіту великих бронхів.

3. На рівні периферичних відділів внутрішньогрудних дихальних шляхів – ізольована обструкція дрібних дихальних шляхів, ЕЛ.

За даними спірографічних досліджень проводиться диференційна діагностика хронічного необструктивного бронхіту та ХОБ.

Хронічний необструктивний бронхіт характеризується нормальними показниками ЖСЛ, аеродинамічного опору диханню, ОФВ₁ та ПОШ_{вид}.

ХОБ проявляється синдромом незворотного порушення бронхіальної прохідності зі стійким зниженням ОФВ₁ та підвищенням аеродинамічного опору диханню. Крім виявлення бронхіальної обструкції, у різноманітних фармакологічних тестах визначають зворотний та незворотний компоненти бронхіальної обструкції.

8. *Дослідження газового складу крові та кислотно-лужного стану.*

Газовий склад крові та кислотно-лужний стан характеризують тяжкість захворювання, визначають основні напрямки корекції порушення гомеостазу. Найпростішим методом діагностики артеріальної гіпоксемії є проба з киснем – після його інгаляції вираженість ціанозу у хворого зменшується. Для хворих на ХОБ характерна гіперкапінія внаслідок альвеолярної гіпоventиляції. Гіперкапінія неминуче призводить до розвитку дихального ацидозу.

Більш точний метод Аструпа, при якому визначаються наступні показники: рН, напруження вуглекислого газу, напруження кисню, надлишок чи дефіцит буферних лугів крові. Дихальний ацидоз із зменшенням рН крові знижує спорідненість до кисню та насичення киснем артеріальної крові. Сприяє артеріальній гіпоксемії при ХОБ і порушення вентиляційно-перфузійного відношення, шунтування крові у легенях справа наліво.

9. *Ендоскопічне дослідження бронхів.* Бронхоскопія не є обов'язковим методом дослідження при ХОБ. Переважно до неї вдаються за наявності симптомів, не характерних для бронхіту – кровохаркання, вираженої астенизації. Бронхоскопія дозволяє визначити морфологічну форму ендобронхіту (катаральний, гнійний, атрофічний, гіпертрофічний, фібринозно-виразковий, гранулюючий, геморагічний), а також характер секрету та стан міжхрящових проміжків. При ендоскопічному дослідженні одержують інформацію і про функціональний стан бронхіального дерева: міру вираженості гіпотонічної трахеобронхіальної дискінезії, наявність статичної ретракції бронхів. У ході бронхоскопії отримують промивні води чи аспірат для мікробіологічного та цитологічного дослідження.

10. *Електрокардіографія.* Електрокардіографічне дослідження необхідне для своєчасного виявлення вторинної легеневої гіпертензії. Найбільш часто спостерігаються наступні ознаки гіпертрофії правого шлуночка.

1. Виражене відхилення електричної осі серця вправо.

2. Зміщення перехідної зони R/S вліво, до V 5-6.

3. S-тип ЕКГ.

4. Інверсія Т у відведеннях V 1-4 внаслідок вираженої гіпоксемії та гіперкапнії при значній правошлуночкової недостатності.

5. Найбільш інформативний критерій – показник R/S менше 2,5 при запису стравохідних відведень ЕКГ на рівні шлунка.

11. Ехокардіографія. Ехокардіографія має допоміжне значення, дозволяє виявити гіпертрофію та дилатацію правого шлуночка, парадоксальний рух міжшлуночкової перетинки, підвищення розрахункової величини середнього тиску у легеневій артерії. При цьому датчик доцільно розміщувати у правому підребер'ї.

Діагностика ЕЛ. У хворих на ЕЛ за умови розвитку дихальної недостатності спостерігається *вторинний еритроцитоз, збільшується рівень гемоглобіну, знижується ШОЕ.* За наявності бронхолегеневої інфекції в аналізі крові виявляється лейкоцитоз та збільшення ШОЕ. У сироватці крові спостерігається *дефіцит альфа1-антитрипсину.* При *рентгенологічному дослідженні* виявляється синдром обмеженого або поширеного просвітлення, підвищена прозорість легень, низьке стояння діафрагми, обмеження її дихальної екскурсії, послаблення легеневого судинного малюнка. Патогномонічним для ЕЛ вважається дифузна або локальна периферична деваскуляризація. Серцева тінь звужена, витягнута – «краплинне серце». *Бронхоскопія* дає можливість з'ясувати ступінь запалення бронхів при супутньому бронхіті. *Спірографічне дослідження* дає змогу вивчити збільшення об'єму повітря, зменшення ЖЄЛ. При ЕЛ підвищується опір дихання, знижується швидкість максимального видиху. *Комп'ютерна томографія* демонструє гіперповітряність легеневої тканини, розрідженість судинного малюнка, наявність бул. На *ЕКГ* часто спостерігаються відхилення електричної осі серця праворуч, ознаки гіпертрофії правого шлуночка, блокада лівої ніжки пучка Гіса. Ознаками легеневої гіпертензії під час *ехокардіографії* вважають гіпертрофію стінки правого шлуночка (більше ніж 5 мм), збільшення амплітуди його руху, дилатацію правого шлуночка (більше ніж 25 мм за умови збільшення відношення розмірів правого та лівого шлуночків більше як 0,5).

Ускладнення ХОБ:

- хронічна легенева недостатність;
- хронічне легеневе серце;
- рецидивуюча інфекція нижніх відділів дихального тракту – гострі пневмонії
- обструктивна емфізема легень, пневмосклероз;
- спонтанний пневмоторакс

Диференційна діагностика ХОЗЛ. При проведенні диференційної діагностики ХОЗЛ найбільш часто необхідно виключити *бронхіальну астму.* Також проводиться диференційна діагностика ХОЗЛ із хронічним обструктивним бронхітом, бронхоекстатичною хворобою, муковісцидозом, туберкульозом, захворюваннями серцево-судинної системи (хронічна

серцева недостатність), які супроводжуються задишкою, облітеруючим бронхіолітом, дифузним панбронхіолітом.

На підставі даних функціонального дослідження дихання, особливостей клінічного перебігу виключають *хронічний необструктивний бронхіт*, зумовлену *муковісцидозом* обструкцію специфічного характеру.

Муковісцидоз (МВ) – це найпоширеніше моногенне спадкове захворювання з аутосомно-рецесивним типом успадкування, яке можна характеризувати як універсальну екзокринопатію. Основними його проявами є хронічний обструктивний процес у дихальних шляхах, що супроводжується рекурентною бактеріальною інфекцією; порушення травної системи з недостатністю екзокринної функції підшлункової залози; підвищений вміст електролітів у потовій рідині та обструктивна азооспермія у чоловіків, що обумовлена вродженою агенезією сім'явиносних проток.

Етіологія та патогенез. Причиною характерних патологічних змін в організмі хворого на МВ є наявність мутацій в обох алелях гена, локалізованого на довгому плечі хромосоми 7. Цей ген контролює синтез трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу (ТРБМ), який функціонує як регульований циклічним аденозинмонофосфатом хлорний канал на апікальній поверхні епітеліальних клітин. Порушення транспорту іонів хлору через апікальну мембрану епітеліальних клітин внаслідок мутації гена ТРБМ збільшує реабсорбцію натрію клітинами, змінює електролітний склад та зневоднює секрет екзокринних залоз, що і стає причиною патофізіологічних процесів в організмі і розвитку основних клінічних проявів.

Класифікація

1. МВ із панкреатичною недостатністю.
2. МВ без панкреатичної недостатності в т. ч. первинна генітальна форма зі вродженою білатеральною аплазією сім'явиносних проток (ВБАСП).
3. Атипові форми МВ, до яких відносять випадки хронічного захворювання дихальної системи різної тяжкості з характерними для МВ проявами (або з єдиним клінічним симптомом) у випадку нормальної екзокринної функції підшлункової залози та нормальним (< 40 мекв/л) чи на межі з нормою рівнем хлоридів поту.

Діагностика. Діагноз МВ вважається достовірним у разі наявності двох критеріїв (хоча б по одній з позицій).

Критерії діагностики. Одна чи більше характерна зміна фенотипу або захворювання на МВ братів чи сестер (сімейний анамнез) плюс 2. Підвищена концентрація хлоридів поту за результатами двох чи більше досліджень за допомогою пілокарпінового іонтофорезу за Гібсоном–Куком або ідентифікація двох мутацій в ТРБМ гені. Характерні для МВ зміни фенотипу, які мають діагностичне значення.

1. *Хронічне захворювання дихальної системи, яке маніфестує як:*
 - а) хронічний кашель з виділенням в'язкого харкотиння;

б) персистуюча колонізація/інфекція дихальних шляхів типовими для МВ патогенними мікроорганізмами (*Staphylococcus aureus*, мукоїдними та немуккоїдними штамми *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*);

в) персистуючі зміни на рентгенограмі органів грудної клітки (наприклад, бронхоектази, ателектази, інфільтрати, гіперінфляція);

г) обструкція дихальних шляхів, яка проявляється свистячими хрипами та переривчастим диханням;

д) носові поліпи; синусит або рентгенологічні зміни в параназальних синусах;

е) деформація дистальних фаланг пальців у вигляді «барабаних паличок».

2. *Зміни в травній системі та харчовому статусі, а саме:*

а) в кишечнику – меконіальний ілеус, синдром обструкції дистальних відділів тонкої кишки (еквівалент меконіального ілеусу), випадання прямої кишки;

б) у підшлунковій залозі – панкреатична недостатність із типовими змінами випорожнення, рекурентний панкреатит;

в) у печінці – клінічні або гістологічні прояви фокального біліарного цирозу чи мультилобулярного цирозу печінки;

г) порушення харчового статусу – прояви недостатнього засвоєння компонентів їжі (дефіцит маси та довжини тіла відповідно до віку);

д) гіпопротеїнемія з набряками та анемією, вторинний дефіцит жиророзчинних вітамінів.

3. *Синдром гострої втрати солі, хронічний метаболічний алкалоз.*

4. *Обструктивна азооспермія у чоловіків, яка пов'язана зі вродженою білатеральною аплазією сім'явиносної протоки.*

Основним критерієм при встановленні діагнозу МВ визнаються результати клінічної діагностики та параклінічних методів досліджень.

1. Сімейний анамнез. Особи, у яких є (або були) рідні брати чи сестри, хворі на МВ, мають ризик захворіти 25 %. Тому всі сібси хворих на МВ для виключення діагнозу підлягають прискіпливому клінічному обстеженню, проведенню потової проби та молекулярної діагностики.

2. Потова проба. Цей тест є «золотим стандартом» у діагностиці МВ. Класичний метод за Гібсоном–Куком полягає у визначенні концентрації іонів хлору та натрію (або лише хлору) в порції поту, одержаного виключно в стандартній процедурі іонофорезу з пілокарпіном. Позитивною потова проба вважається при концентрації хлоридів більше 60 мекв/л, сумнівною – при 40–60 мекв/л, негативною – при 40 мекв/л і менше. Позитивна потова проба в більшості випадків у разі наявності хоча б одного клінічного прояву МВ підтверджує діагноз, але негативна потова проба не означає відсутності МВ у хворого.

Базисна терапія хворих на МВ.

1. Дієта. Рекомендовано одержання за добу 35–45 % калорій за рахунок жирів, 15 % – білків, 45–50 % – вуглеводів. Загальна кількість білків, жирів (переважно рослинного походження) в денному раціоні повинна становити

100 % належних за віком, вуглеводів – 125 %. Додатково приймають сіль (NaCl) діти віком до 3 років – 2–3 г/добу, більше 3 років – 3–5 г/добу. В спекотному кліматі, при гіпертермії, посиленому фізичному навантаженні та потовиділенні слід підвищити дозу солі. Особливості харчового режиму – продукти не повинні бути знежиреними, регулярні прийоми їжі з достатньою перервою між ними, бажано прийом їжі вночі (1–2 рази); достатня кількість грубої клітковини. У разі необхідності застосовують агресивне годування за допомогою назогастрального зонда або гастростоми.

2. Замісна ферментотерапія, що супроводжує кожний прийом їжі, з використанням мікрогранульованих ферментів підшлункової залози в енте-росолнобильній оболонці (креон). Добова доза вираховується за рівнем ліпази – 110 000 од/кг маси/день залежно від ступеня зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози і розподіляється на кожний прийом їжі з урахуванням кількості та якості (особливо вмісту жиру) їжі. Корекція дози проводиться до відсутності нейтрального жиру в копрограмі або за результатами визначення коефіцієнта засвоєння жиру в 72-годинній колекції калу. Не рекомендується застосування висококонцентрованих ферментів дітям до 6 років.

3. Використовують спеціальні лікувальні суміші (Прегестиміл, Пепті Юніор тощо): у дітей раннього віку – як основний чи допоміжний продукт харчування, у дітей старшого віку та дорослих – як додатковий продукт, бажано на нічне годування. Доза визначається залежно від віку і ступеня дефіциту маси тіла. При прийомі суміші не потрібно застосовувати панкреатичні ферменти.

4. Жовчогінні препарати – комбіновані препарати рослинного походження (холагогум, холефлюкс), суміші трав із жовчогінним ефектом тощо. При холестазі, холелітазі – урсодезоксихолева кислота у дозі 10 мг/кг/день протягом 6–24 міс до зменшення або зникнення конкрементів. У разі відсутності ефекту через 12 міс лікування відміняється. У випадку появи клінічних та УЗ ознак цирозу печінки – S-аденозил-L-метіонін (гептрал) у дозі 20 мг/кг/день; початковий курс внутрішньовенно – 10–14 днів, потім перорально в тій же дозі 10–20 днів. Курс повторюють 2–3 рази на рік.

5. Муколітики – постійно, або з перервами в декілька днів, але не більше. Ацетилцистеїн – дітям віком до 2 років до 150 мг/добу, від 2–6 років – до 300 мг/добу; від 6–10 років – 450 мг/добу; 10 років і більше – 600 мг/добу. Карбоцистеїн – дітям віком 2–6 років до 750 мг/добу, більше 6 років – до 1 500 мг/добу. Амброксолу гідрохлорид – дітям віком до 2 років – до 15 мг/добу, 2–5 років – до 22 мг/добу, 5–12 років – до 45 мг/добу, 12 років і більше – до 150 мг/добу. Можливо поєднання амброксолу гідрохлориду з ацетилцистеїном або з карбоцистеїном. При застосуванні ацетилцистеїну разом з антибіотиками потрібен інтервал між ними в 2 год. Амброксолу гідрохлорид навпаки посилює дію антибіотиків, тому їх слід застосовувати одночасно. Наведені вище муколітики призначають перорально, в інгаляціях

та парентерально, гіпертонічний розчин солі (3 або 6 %) – в інгаляціях. Кожен хворий повинен мати індивідуальний інгалятор (небулайзер) типу Pari Boy або Pari Unior. У випадку меконіального ілеусу призначають перорально до 30 мл 20 % розчину ацетилцистеїну на добу за 3–4 прийоми, в клізмі – до 50 мл 20 % розчину, розведеного в 50 мл води.

6. Фізичні методи видалення розрідженого за допомогою муколітиків харкотиння: вібраційний масаж, перкусія, контактне дихання в дренажному положенні; техніка очищення дихальних шляхів – активний цикл дихальної техніки, аутогенний дренаж, позитивний тиск на видиху, дихання з фла-тером, дозований подовжений видих з опором губами та ін.; спеціальні вправи, стрибки на батуті, вправи на м'ячі. Фізичні методи мобілізації та видалення слизу проводяться щоденно самим хворим або його батьками, або за участю фахівців, у разі потребі – 2–3 рази на добу за індивідуальними схемами.

7. Антибіотикотерапія. При виборі антибіотика враховують результати мікробіологічних досліджень слизу з дихальних шляхів. У разі наявності *S. aureus* перевагу надають амоксициліну з клавулановою кислотою, цефуроксиму аксетилу, аміноглікозидам, а також застосовується сульфаметоксазол + триметоприм (ко-тримоксазол). У разі наявності *P. aeruginosa* найбільш ефективні ципрофлоксацин, цефтазидим, тобраміцин (інгаляційне чи парентерально), коліміцин, іміпенем та ін. У разі встановлення факту колонізації дихальних шляхів *S. aureus* та *P. aeruginosa* бажано планово проведення курсів ципрофлоксацину чи аміноглікозидів, чи поєднання цефалоспоринів III покоління з аміноглікозидами. Хороший ефект показують довготривалі курси тобраміцину в інгаляціях.

8. Комплекси полівітамінів, які містять водо- та жиророзчинні вітаміни і мінерали (Se, Mo, Zn). Карнітину гідрохлорид.

Питання про наявність **бронхоектатичної хвороби** вирішується на основі зворотних інфекцій в анамнезі, виділення великої кількості гнійного харкотиння, бронходилатації, стоншення стінки бронхів (за даними рентгендослідження, комп'ютерної томографії). Для **туберкульозу легень** характерна типова рентгенологічна картина, мікробіологічне підтвердження захворювання.

Хронічна серцева недостатність проявляється дрібними хрусткими хрипами при аускультатії, на рентгенограмі – розширене серце, набряк легень, рестриктивні зміни на тлі збереженої прохідності дихальних шляхів при дослідженні ФЗД. Для **облітеруючого бронхіоліту** характерний початок у молодому віці; розвивається переважно у некурців; ревматоїдний артрит, вплив диму в анамнезі; ділянки зниженої щільності при видиху на комп'ютерній томографії (КТ).

Дифузний панбронхіоліт уражає переважно чоловіків та осіб, які не палять. У більшості з них наявні хронічні синусити, дифузні маленькі центролобулярні вузликіві непрозорі ділянки та гіперінфляція при рентгендослідженні та КТ високого розрішення.

На відміну від ХОЗЛ, *бронхіальна астма (БА)* виникає в ранньому віці, часто в дитинстві. Зазвичай наявні супутні алергічні захворювання верхніх дихальних шляхів і шкіри, сімейний анамнез астми, спонтанна лабільність клінічних симптомів і бронхіальної прохідності, що виражається у значній добовій варіабельності ОФВ₁ та ПОШ_{вид.} Для БА характерні зворотність бронхообструкції у відповідь на β_2 -агоністи, а також виразний ефект довготривалої протизапальної терапії глюкокортикостероїдами, тоді як при ХОЗЛ відповідь на ці лікарські засоби в цілому менш виражена.

Лікування ХОЗЛ. Фармакотерапія призначається з метою профілактики та контролю симптомів, зменшення частоти і тяжкості загострень, попередження розвитку ускладнень захворювання та зменшення їх тяжкості, покращання фізичної витривалості, покращання загального стану здоров'я та якості життя хворого, зменшення смертності.

Основні принципи терапії хворих на ХОЗЛ:

- поступове нарощування інтенсивності лікування залежно від ступеня тяжкості перебігу захворювання;
- регулярність, постійність базисної терапії відповідно до ступеня тяжкості перебігу захворювання;
- варіабельність індивідуальної відповіді на лікування визначає необхідність проведення уважного і регулярного моніторингу клініко-функціональних ознак захворювання.

Лікувальні режими індивідуальні для окремого хворого на ХОЗЛ, що зумовлено:

- тяжкістю проявів симптомів;
- ступенем порушень ФЗД;
- частотою і тяжкістю загострень;
- наявністю ускладнень ХОЗЛ;
- наявністю легеневої недостатності;
- наявністю і тяжкістю перебігу супутньої патології;
- загальним станом здоров'я.

У лікуванні ХОЗЛ *перевагу має інгаляційний шлях введення ліків* – бронхолітиків, інгаляційних кортикостероїдів, комбінованих препаратів. Переваги інгаляційного шляху наступні: діюча речовина потрапляє безпосередньо в дихальні шляхи, створює місцево високі концентрації при застосуванні більш низьких доз, що дозволяє мінімізувати системні побічні ефекти; відсутні реакції з боку шлунково-кишкового тракту і елементи медикamentозних взаємодій. Ефективність цього шляху введення значною мірою залежить від володіння пацієнта технікою інгаляції. Хворі на ХОЗЛ можуть мати проблеми із координацією, у них можуть виникати труднощі із застосуванням дозованих аерозольних інгаляторів (ДАІ). Тому при призначенні інгаляційних форм ліків необхідно впевнитися у правильності техніки їх застосування і періодично перевіряти її протягом періоду лікування.

При призначенні високих доз та для покращання техніки інгаляції рекомендується застосування спейсерів великого об'єму (значно знижують орофарингеальну депозицію лікарських препаратів, що призводить до зменшення місцевих побічних ефектів при застосуванні інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) – оральний кандидоз, дисфонія – і системних ефектів при застосуванні β_2 -агоністів внаслідок зменшення абсорбції препарату із слизової ШКТ; застосування спейсерів призводить до 2–4-кратного збільшення депозиції препарату в легенях порівняно з ДАІ. Застосування небулайзерів дає змогу використовувати високі дози препаратів та отримання терапевтичної відповіді за короткий проміжок часу, а також одночасної подачі кисню у контур (за потреби).

Бронхолітики:

- покращують бронхіальну прохідність, змінюючи тонус гладенької мускулатури бронхів;

- покращують спорожнення легень, зменшуючи гіпервентиляцію у спокої та при фізичному навантаженні;

- покращують фізичну витривалість;

- займають головне місце в симптоматичній терапії хворих на ХОЗЛ;

- призначаються регулярно як базисну терапію для упередження або зменшення персистуючих симптомів, а також за необхідності для зняття окремих гострих симптомів;

- перевагу мають інгаляційні форми бронхолітиків.

Вибір між інгаляційними бронхолітиками – β_2 -агоністами короткої (сальбутамол, фенотерол) і пролонгованої дії (сальметерол, формотерол) та холінолітиками короткої (іпратропіум) і пролонгованої дії (тіотропіум), або їх комбінацією залежить від:

- їх наявності;

- ступеня тяжкості перебігу захворювання;

- індивідуальної відповіді на них щодо зменшення симптомів, виникнення побічних ефектів.

Інгаляційні β_2 -агоністи короткої дії (сальбутамол, фенотерол) мають порівняно швидкий початок бронхолітичного ефекту, який є дозозалежним і триває протягом 4–6 год.

Пролонгованої дії інгаляційні β_2 -агоністи (сальметерол, формотерол) спричиняють більш сильний і сталий ефект, мають деяку протизапальну дію, працюють протягом 12 год і більше, зі швидшим початком дії формотеролу.

Інгаляційний холінолітик короткої дії (іпратропіум) характеризується дозозалежним ефектом з більш повільним початком і більшою тривалістю дії, ніж β_2 -агоністи короткої дії.

Довготривалої дії холінолітик (тіотропіум) селективно і тривало зв'язується з M_3 - і M_1 -холінорецепторами, працює протягом 24 год і більше, спричиняє сталий, значно сильніший ефект, ніж іпратропіум, має деяку протизапальну дію, характеризується високою безпечністю та доброю переносимістю хворими.

Комбінація бронхолітичних засобів з різними механізмами і тривалістю дії (β_2 -агоністів і холінолітиків) дає можливість підвищити ступінь бронходилатації, отримати більш стале покращання ОФВ₁ та зменшення гіпервентиляції легень порівняно із застосуванням кожного бронхолітика окремо. При цьому зменшується вірогідність розвитку побічних ефектів, тахіфілаксії при довготривалому лікуванні порівняно із застосуванням підвищених доз бронхолітика.

Довготривале застосування пролонгованої дії бронхолітиків (β_2 -агоніста або холінолітика), або їх поєднане призначення залежно від тяжкості ХОЗЛ:

- позитивно впливає на функцію дихання (покращує бронхіальну прохідність, зменшує гіпервентиляцію легень, оптимізує структуру загальної ємності легень);

- значно зменшує задишку – найбільш обтяжливий симптом у хворих на ХОЗЛ;

- підвищує фізичну витривалість;

- покращує загальний стан здоров'я та якість життя хворих;

- зменшує кількість загострень захворювання та госпіталізацій.

Отже, *регулярне лікування бронхолітиками пролонгованої дії більш ефективне і зручне, ніж терапія бронхолітиками короткої дії, але має дещо більшу вартість.*

Теофіліни мають менш виражену бронхолітичну дію, потенційно токсичні, характеризуються варіабельним метаболізмом при певних станах, супутніх захворюваннях і одночасному призначенні інших медикаментів.

У той же час, крім можливої додаткової бронходилатації, теофіліни спричиняють деякий протизапальний ефект, збільшують силу дихальних м'язів, підвищують знижену чутливість хворих ХОЗЛ в умовах оксидантного стресу до глюкокортикостероїдів.

Таким чином, *теофіліни є бронхолітиками другого вибору* і можуть з метою підвищення ефективності лікування додаватись до попередньо призначених бронхолітиків першого вибору (β_2 -агоністів і/або холінолітиків) при важкому і дуже важкому перебігу ХОЗЛ, або призначатись як альтернатива при неможливості проведення інгаляційної бронхолітичної терапії.

1. Глюкокортикостероїди

Роль глюкокортикостероїдів (ГКС) при ХОЗЛ значно менш виразна, ніж при бронхіальній астмі. В базисній терапії ХОЗЛ призначаються *інгаляційні ГКС* за специфічними показаннями. Оральні кортикостероїди (ОКС) рекомендується призначати тільки при загостреннях ХОЗЛ.

Оральні глюкокортикостероїди в короткочасному курсі (2 тиж у дозі 30 мг) є слабкими предикторами подальшої дії довготривалого призначення інгаляційних ГКС і не застосовуються з метою пробної терапії у хворих на III і IV стадіях ХОЗЛ.

Довготривале призначення ОКС у базисній терапії ХОЗЛ не рекомендується, зважаючи на відсутність наявної вигоди, небажані системні

наслідки і побічну дію такої терапії (стероїдна міопатія, м'язова слабкість, зниження функціональних можливостей, легенева недостатність).

Однак, *інгаляційні ГКС* призначаються в довготривалій базисній терапії ХОЗЛ у хворих на III–IV стадіях захворювання, при $\text{ОФВ}_1 < 50\%$ належних, частих (3 та більше за останні три роки) загострень. При цьому зменшується частота тяжких загострень, кількість госпіталізацій, покращується загальний стан здоров'я та якість життя хворих, знижується смертність, обумовлена всіма причинами при ХОЗЛ.

Комбінація інгаляційних глюкокортикостероїдів і β_2 -агоністів пролонгованої дії більш ефективна, ніж кожен компонент окремо (табл. 2).

Таблиця 2

**Схема фармакотерапії хворих на ХОЗЛ
залежно від стадії тяжкості захворювання**

<i>I ст.</i>	<i>II ст.</i>	<i>III ст.</i>	<i>IV ст.</i>
<i>легкий перебіг</i>	<i>помірний перебіг</i>	<i>тяжкий перебіг</i>	<i>дуже тяжкий перебіг</i>
Уникати факторів ризику, припинити паління, протигрипозна вакцинація. Призначити бронхолітики короткої дії в разі потреби			
	Додати планово 1 або 2 бронхолітики пролонгованої дії + реабілітація		
		Додати інгаляційний ГКС при частих загостреннях	
			При хронічній легеневій недостатності (ХЛН) додати довготривалу O_2 -терапію.
			Розглянути питання про хірургічне лікування

Пропонується 6–12-тижневий пробний курс з ІКС для ідентифікації пацієнтів ХОЗЛ, які можуть мати вигоду внаслідок довгострокової інгаляційної кортикостероїдної терапії. Однак, ІКС не призначають у монотерапії (центральна роль бронхолітиків), не змінюють поступового прогресування бронхообструкції при ХОЗЛ у часі.

На кожній стадії захворювання необхідно розповідати пацієнтам про сутність захворювання, фактори ризику; особливості діагностики та моніторингу; можливості, стратегію і тактику лікування, наслідки та прогноз.

Незалежно від стадії перебігу захворювання необхідно уникати факторів ризику, припинити паління, щорічно проводити протигрипозну вакцинацію.

На *I стадії* захворювання у пацієнтів з нечисленними або інтермітуючими симптомами призначають інгаляційні бронхолітики короткої дії у разі потреби для контрольно нападів задишки і кашлю. З цією метою призначають сальбутамол, або фенотерол, або іпратропіум, або іпратропіум + сальбутамол, або іпратропіум + фенотерол. Якщо інгаляційні бронходилататори відсутні або їх застосування неможливе, слід розглянути питання щодо призначення пролонгованого теофіліну.

У пацієнтів на II, III, IV стадіях захворювання показники бронхіальної прохідності знижуються, симптоми не контролюються тільки призначенням інгаляційних бронхолітиків короткої дії у разі потреби. При цьому рекомендується доповнити лікування на базисній основі регулярним використанням одного або більшої кількості інгаляційних бронхолітиків пролонгованої дії. Призначають препарати різних фармакологічних груп (сальметерол або формотерол, або тіотропіум, або тіотропіум + сальметерол, або тіотропіум + формотерол).

Якщо потрібний більший контроль симптомів, можна додатково призначити теофілін пролонгованої дії.

За відсутності можливості регулярного застосування інгаляційних бронхолітиків пролонгованої дії можна їх замінити інгаляційними бронхолітиками короткої дії на регулярній базисній основі. Однак вони мають менш ефективну дію.

У пацієнтів на II, III, IV стадіях ХОЗЛ, які отримують регулярну базисну терапію інгаляційними бронхолітиками короткої або пролонгованої дії можливо також використання інгаляційних бронхолітиків короткої дії. Починаючи з II стадії захворювання надається значення реабілітації хворих. Пацієнтам на III–IV стадіях захворювання з постбронходилатаційним $ОФВ_1 < 50\%$ від належних та анамнезом частих загострень додатково до бронхолітиків призначають регулярне базисне лікування інгаляційними глюкокортикостероїдами (беклометазон, будесонід, флутиказон, мометазон) у помірних та високих дозах. Можливо використання комбінованих лікарських форм (ІКС+ β_2 -агоніст пролонгованої дії).

Регулярне базисне лікування оральними глюкокортикостероїдами системної дії при ХОЗЛ повинно бути виключене.

На IV стадії захворювання за наявності хронічної легеневої недостатності додається довготривала *киснетерапія*.

В останні роки з метою підвищення ефективності терапії хворих на ХОБ проводять дослідження щодо вивчення можливості застосування в клініці блокаторів лейкотрієнових рецепторів, туморнекротичного фактора, інгібіторів протеаз, антиоксидантів (ретиноїди), антагоністів тахікініну (сприяють зменшенню гіперсекреції мокротиння), інгібіторів нейропептидів, замісної терапії α -1-антитрипсином, трансплантації легень.

2. Інше фармакологічне лікування

Протизапальні засоби нестероїдної дії (фенспірид) призначають при нетяжких загостреннях та в складі базисної терапії протягом 2–5 міс після загострення ХОЗЛ.

Противірусна вакцинація може зменшити тяжкість загострення та смертність хворих на ХОЗЛ. Вакцинація проводиться щорічно 1 (восени) або 2 (восени і взимку) рази на рік.

Альфа1-антитрипсин замісна терапія доречна при лікуванні пацієнтів молодого віку в разі тяжкої спадкової недостатності альфа1-антитрипсину

та верифікованої емфіземи легень. Не рекомендується для лікування хворих на ХОЗЛ, не пов'язаного із дефіцитом альфа1-антитрипсину.

Антиоксиданти: N-ацетилцистеїн зменшує частоту загострень. Рекомендується призначати пацієнтам із частими загостреннями, анамнезом тяжкого паління.

Антибіотики показані у випадку доведеного інфекційного загострення ХОЗЛ.

Загострення ХОЗЛ поділяють на інфекційні та неінфекційні. Причинами більшості загострень є інфекційні агенти, забруднення навколишнього середовища, некоректне проведення базисної терапії або оксигенотерапії.

Патофізіологія загострень ХОЗЛ. Нейтрофільне та (меншою мірою) еозинофільне запалення дихальних шляхів, набряк, гіперсекреція слизу, бронхоспазм спричиняють вентиляційні порушення. Гіпоксичний спазм легеневих артерій змінює перфузійний розподіл у легенях.

При важкому загостренні ХОЗЛ зменшуються параметри як видиху, так і вдиху, зростає гіпервентиляція легень, погіршується газообмін за рахунок порушення вентиляційно-перфузійних взаємовідносин. Збільшується робота дихальної мускулатури, споживання кисню, порушується модель дихання, розвивається слабкість дихальної мускулатури, альвеолярна гіповентиляція, погіршуються порушення газообміну (гіпоксемія, гіперкапія, респіраторний ацидоз), тобто розвивається важка легенева недостатність із високим ризиком смерті.

У свою чергу, гіпоксемія та респіраторний ацидоз сприяють легеневій вазоконстрикції, збільшенню навантаження на правий шлуночок серця, що значно погіршує прогноз.

Ступінь тяжкості загострення оцінюється комплексно. Оцінка тяжкості загострення базується на медичному анамнезі до загострення, на симптомах і фізикальних даних, функції легень та інших лабораторних тестах. Алгоритм ведення загострення як у домашніх умовах, так при госпіталізації передбачає підвищення доз і частоти призначення інгаляційних бронхолітиків, їх комбінацію із застосуванням доставки препаратів за допомогою спейсера або небулайзера.

При недостатній ефективності бронхолітиків, більш тяжкому загостренні, наступний крок – це призначення преднізолону перорально або парентерально в дозі 30–40 мг впродовж 10–14 днів. Більш тривале призначення не покращує наслідки. Небулізовані інгаляційні стероїди можуть бути альтернативою системним. При тяжких загостреннях додатково призначаються орально або внутрішньовенно метилксантини з ретельним контролем побічних явищ. Вентиляційна підтримка пацієнтів із тяжким загостренням дуже важкого ХОЗЛ IV стадії включає неінвазивну інтубаційну з позитивним тиском вентиляцію та інвазивну вентиляцію, до кожної з котрих є свої показання. Особливо важливою є коректна ідентифікація загострень, пов'язаних з інфекційним процесом, та адекватна емпірична антибіотикотерапія.

Анамнез загострення:

- тривалість погіршення стану або нових симптомів;
- кількість попередніх епізодів (загострень/госпіталізацій);
- наявний режим лікування.

Основні скарги:

- посилення чи виникнення задишки;
- посилення кашлю;
- збільшення об'єму мокротиння;
- зміна кольору (жовтий або зелений колір) та/або в'язкості мокротиння – ознаки вірулентності мокротиння.

Неспецифічні симптоми:

- лихоманка, зменшення фізичної витривалості, втома, депресія, порушення сну.

Фізикальні ознаки:

- виникнення чи посилення хрипів у легенях, ослаблення дихальних шумів;
- виникнення чи посилення участі допоміжних м'язів в акті дихання;
- зростання чи виникнення центрального ціанозу;
- поява периферичних набряків;
- ознаки нестабільності гемодинаміки;
- ознаки правощлуночкової недостатності;
- зниження свідомості.

Лабораторні дані:

- збільшення об'єму та вірулентності мокротиння на фоні виникнення чи погіршення задишки характерні для інфекційного загострення, що є показанням для призначення емпіричної антибіотикотерапії;
- виявлення етіопатогенів інфекційного загострення (мікробіологічне дослідження мокроти та антибіотикограма допомагає ідентифікувати інфекційного збудника у випадку, якщо немає відповіді на початкову емпіричну антибіотикотерапію);
- визначення запалення в дихальних шляхах (визначення кількості нейтрофілів та еозинофілів в мокротинні, біоптатах бронхів);
- визначення електролітичних порушень, порушень харчування (біохімічне дослідження крові);
- рентгеновське дослідження органів грудної клітки (з метою диференційної діагностики, для виключення альтернативного діагнозу, визначення ускладнень та супутньої патології легень);
- функціональні легеневі тести (спірографія, бодіплетизмографія, дифузійна здатність легень);
- виміри газів артеріальної крові (при клініко-функціональних ознаках важкого загострення);
- ЕКГ допомагає виявити гіпертрофію правого шлуночка, аритмії, ішемію міокарда.

Показання для госпіталізації при загостреннях ХОЗЛ:

- значне погіршення інтенсивності симптомів (наприклад, раптовий розвиток задишки у спокої);
- тяжкий перебіг захворювання поза загостренням;
- наявність нових фізикальних ознак (ціаноз, периферичні набряки);
- низька відповідь на початкову терапію загострення;
- виражені супутні захворювання;
- поява нападів аритмії;
- погіршення стану свідомості;
- непевна діагностика, неможливість достовірно верифікувати діагноз;
- старечий вік;
- незадовільне домашнє утримання.

Алгоритм ведення тяжкого (але не загрозливого) загострення ХОЗЛ

- Оцінка тяжкості симптомів, газів крові, рентгенівське дослідження легень.
- Оксигенотерапія з контролем газів артеріальної крові.
- Бронхолітики:
 - підвищити дозу і частоту прийому;
 - комбінувати β_2 -агоністи з холінолітиками;
 - використовувати спейсер або небулайзер;
 - за потреби додати амінофілін.
- Додати орально або внутрішньовенно глюкокортикостероїди.
- При ознаках бактеріальної інфекції додати антибіотики орально або внутрішньовенно.
 - Розглянути питання застосування неінвазивної механічної вентиляції.
 - Під час загострення необхідно:
 - моніторувати баланс рідини та їжі;
 - визначити і лікувати супутні патологічні стани та ускладнення (серцева недостатність, аритмії);
 - моніторувати стан пацієнта.

Лікування загострення (що загрожує життю хворого) у відділенні інтенсивної терапії:

- у першу чергу проведення контрольованої киснетерапії із досягненням адекватного рівня оксигенації ($\text{PaO}_2 > 60$ мм рт.ст., або $\text{SaO}_2 > 90$ %);
- бронхолітики (β_2 -агоністи, додати холінолітики, додати амінофілін);
- глюкокортикостероїди;
- неінвазивна або інвазивна механічна вентиляція за показаннями.

Про інфекційне загострення в першу чергу свідчить збільшення кількості гнійного мокротиння, також посилюється задишка.

При призначенні **антибактеріальної терапії** перевагу слід надавати антибіотикам, що мають високу активність *in vitro* проти основних імовірних збудників загострення ХОЗЛ та низький рівень (до 10 %) набутої резистентності цих збудників у популяції, утворюють високу концентрацію в слизовій оболонці бронхів і бронхіальному секреті, а також у яких

доведена висока клінічна ефективність та безпечність за результатами контрольованих досліджень.

При виборі антибактеріальної терапії необхідно орієнтуватися на такі критерії, як вік пацієнта, частота загострень впродовж останнього року, наявність супутньої патології та рівень показника ОФВ₁.

У хворих молодше 65 років, з частотою загострення ХОЗЛ менше 4 разів на рік, за відсутності супутніх захворювань і ОФВ₁ більше 50 % від належного значення, основними збудниками є *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* і атипові мікроорганізми. Як антибіотик вибору рекомендують амінопеніцилін (амоксцилін) або макролід, або респіраторний фторхінолон для перорального прийому, який призначають при неефективності бета-лактамів і макролідів або алергії на них.

У пацієнтів старше 65 р., з частотою загострення ХОЗЛ 4 і більше протягом року, наявністю супутніх захворювань і ОФВ₁ у межах 30–50 % від належних значень основними збудниками є *H. influenzae*, представники родини *Enterobacteriaceae*, а також *S. pneumoniae*. Тому як препарати вибору повинні застосовуватися захищений амінопеніцилін, або цефалоспорин II покоління, або респіраторний фторхінолон для перорального прийому. При ОФВ₁ менше 30 % від належного значення, частих курсах антибактеріальної терапії (більше 4 разів на рік) і необхідності постійного прийому кортикостероїдів причиною загострення ХОЗЛ може бути *P. aeruginosae*. У зв'язку з цим рекомендується парентеральне застосування фторхінолону II покоління (ципрофлоксацин) або респіраторного фторхінолону левофлоксацину у високій дозі. При загостреннях доцільне використання β-лактаму з антисиньогнійною активністю в комбінації з аміноглікозидом.

Загострення ХОЗЛ суттєво погіршують якість життя хворих на довготривалий період, підвищують ризик повторної госпіталізації в наступні 6 міс.

Однією з найважливіших цілей ведення ХОЗЛ є *профілактика загострень*, яка досягається:

- припиненням паління;
- проведенням протигрипозної вакцинації;
- регулярним використанням інгаляційних глюкокортикостероїдів у пацієнтів із тяжким ХОЗЛ та/або частими загостреннями захворювання;
- запровадженням реабілітаційних програм;
- навчанням пацієнтів щодо природи захворювання, необхідності дотримання терапії, своєчасного розпізнавання ранніх ознак та симптомів загострення;
- концентрації зусиль для скорочення частоти загострень, для їх лікування у повному обсязі.

Контроль після загострення (протягом 4–6 тиж після перебування в стаціонарі):

- періодичне обстеження до можливого повернення стану пацієнта до рівня, що передувало загостренню (об'єм та частота обстеження залежно від тяжкості загострення);

- визначення $ОФV_1$ у динаміці;
- перевірка повноти і якості базисної терапії, можливо посилення її (комбінація бронхолітиків, протизапальні засоби – інгаляційні глюкокортикостероїди, фенспірид, N-ацетилцистеїн) залежно від тяжкості загострення та наслідків для тяжкості перебігу захворювання в цілому;
- перевірка володіння інгаляційною технікою;
- перевірка виконання призначених режимів терапії;
- визначення доцільності та організація проведення довготривалої оксигенотерапії та/або небулайзерної терапії в домашніх умовах (у хворих із тяжким та дуже тяжким перебігом ХОЗЛ);
- розглянути вірогідність альтернативного діагнозу, якщо інтенсивність ознак хвороби не зменшується, продовжити обстеження.

Довготривалий моніторинг

ХОЗЛ – прогресуюче захворювання, легенева функція при якому передбачувано знижується з часом навіть при проведенні найкращого лікування. При веденні хворого необхідно докласти максимум зусиль з метою уповільнення прогресування симптомів, падіння функції легень, підтримання фізичної витривалості, відстрочення розвитку ускладнень і системних ефектів захворювання, підтримання задовільної якості життя, зниження ризику передчасної смерті у пацієнтів із ХОЗЛ.

Регулярний контроль проводиться з метою:

- аналізу досягнення цілей терапії;
- оцінки ставлення пацієнта до хвороби, якості його життя, комплаєнсу, виконання плану призначеної терапії;
- контролю побічних ефектів;
- корекції лікування з появою нових можливостей терапії.

Незважаючи на те, що ХОЗЛ є прогресуючим захворюванням, правильно підібрана і вчасно призначена терапія та реабілітація може значно уповільнити прогресування бронхообструкції, зменшити частоту і тяжкість загострень, запобігти розвитку ускладнень і покращити якість життя хворих.

Реабілітація хворих на ХОЗЛ. Реабілітаційні програми при ХОЗЛ спрямовані на зменшення симптомів, зменшення втрати маси тіла, м'язової слабкості, депресії та соціальної ізоляції тяжких хворих, покращання фізичних та емоційних можливостей у повсякденному житті і, як наслідок, покращання якості життя хворих. Важливе місце надається індивідуально підібраній дихальній гімнастиці, підтриманню нормальної маси тіла, дієті з достатньою кількістю вітамінів та мікроелементів, що є важливим для скорочувальної здатності і зменшення втомлюваності дихальної та скелетної мускулатури.

Реабілітаційні програми повинні бути довготривалими, включати фізичний тренінг, консультації щодо харчування, навчання та підтримку хворих.

Оксигенотерапія. Питання про необхідність оксигенотерапії у хворих на ХОЗЛ вирішується з урахуванням ступеня тяжкості захворювання, виразності клінічних симптомів, повноцінності та ефективності базисної терапії, ступеня легеневої недостатності та кисневого балансу крові.

Хворим на ХОЗЛ ІV стадії (з дуже тяжким перебігом) призначається наступне:

- довготривала планова оксигенотерапія (> 15 год на добу);
- оксигенотерапія у разі фізичного навантаження;
- оксигенотерапія для усунення гострої задишки (наприклад, у випадку тяжкого загострення).

Застосування довготривалої оксигенотерапії у тяжких хворих на ХОЗЛ зі хронічною легеневою недостатністю попереджує розвиток легеневої гіпертензії, підвищує фізичну витривалість, покращує психоемоційний стан, підвищує виживання.

Абсолютними показаннями для призначення довготривалої малопоточної оксигенотерапії є $PaO_2 < 55$ мм рт.ст. або $SaO_2 < 88$ % з/без гіперкапнії; або $PaO_2 55$ – 60 мм рт.ст. або $SaO_2 89$ % у разі наявності легеневої гіпертензії, периферичних набряків внаслідок серцево-судинної недостатності, або поліцитемії ($Ht > 55$ %).

Лікування ЕЛ досить обмежене, оскільки практично неможливо вплинути на морфологічні зміни в альвеолах і в дрібних бронхах. У зв'язку з цим проводиться симптоматична терапія, спрямована на боротьбу з бронхітом, пневмонією, явищами дихальної і серцевої недостатності. Лікування базується на таких принципах:

- усунення факторів, що викликають розвиток або прогресування хронічного бронхіту і ЕЛ;
- антибактеріальна терапія за наявності ознак бронхолегеневої інфекції, призначають препарати широкого спектра дії з орієнтовним курсом лікування 7–10 днів;
- застосування бронхолітичних засобів (метилксантинів короткої та пролонгованої дії, холінолітиків, β_2 -агоністів);
- лікування ускладнень ЕЛ (легеневої гіпертензії, хронічного легеневого серця, дихальної недостатності);
- хірургічне лікування за наявності гігантських бул, які стискають функціональні ділянки легень.

Лікувальна фізкультура і фізіотерапія є важливим етапом терапії хворих на ЕЛ. Рекомендують комплекси дихальних вправ, спрямованих на збільшення рухомості ребер, хребта, діафрагми, сили м'язів грудної клітки; вправи на розвиток навичок повного дихання з подовженим видихом за умови обов'язкового урахування ступеня дихальної недостатності. Показаний вібромасаж грудної клітки. Хворим на ЕЛ, особливо за наявності хронічного бронхіту, в період ремісії показано санаторно-курортне лікування на курортах із гірським та приморським кліматом.

Профілактика ЕЛ. Важливе значення в запобіганні виникнення ЕЛ має правильне лікування гострих запальних процесів у бронхолегеневій системі, загострення хронічних бронхітів, бронхіальної астми, санація запальних вогнищ в носоглотці, ліквідація професійних шкідливих факторів, загартовування організму.

I. Протівірусна/імунomodуюча та підтримуюча терапія у дорослих та пацієнтів дитячого віку з ХОЗЛ із підозрою або підтвердженням COVID-19

При госпіталізації обстеження здійснюються для оцінки клінічного стану пацієнта та визначення можливості застосування зазначених у протоколі лікарських засобів з огляду на наявність протипоказань та взаємодію лікарських засобів (табл. 3).

Перелік обстежень при госпіталізації:

- ЕКГ;
- загальний клінічний аналіз крові з підрахунком формених елементів, гематокриту;
- загальний клінічний аналіз сечі;
- біохімічний аналіз крові;
- визначення рівня глюкози крові.

Таблиця 3

Лікування дорослих пацієнтів з COVID-19

Ступінь тяжкості COVID-19	Лікування
Легкий (утруднення дихання відсутнє)	<p>Амбулаторне лікування: надати пацієнту інформацію щодо повноцінного харчування та відповідної регідратації.</p> <p>Симптоматичне лікування із застосуванням жарознижуючих засобів (парацетамол, ібупрофен тощо) при лихоманці та болю.</p> <p><i>Застереження:</i> парацетамол приймати не більше 1 г на прийом і не більше 3 г на добу. Уникати використання високих доз ібупрофену (≥ 2400 мг на добу) в пацієнтів із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю (II–III функціональний клас за критеріями NYHA), діагностованою ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій та/або цереброваскулярними захворюваннями, хронічною хворобою нирок III–V стадій.</p> <p>При застосуванні ібупрофену в низьких дозах (до 1200 мг на добу) не спостерігається збільшення ризику серцево-судинних тромботичних подій.</p> <p>При легкому та середньому перебігу захворювання розгляньте призначення протівірусних препаратів прямої дії для груп ризику</p>
Середній	<p>Перед початком та щодня протягом застосування ремдесивіру у дорослих пацієнтів рекомендовано визначати розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (eGFR). Ремдесивір не слід застосовувати пацієнтам з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (eGFR) < 30 мл/хв/1,73 м².</p> <p>До початку прийому ремдесивіру кожному пацієнту необхідно провести дослідження функціонального стану печінки та відстежувати його протягом всього періоду лікування. Пацієнтам із порушеннями функцій печінки слід призначати ремдесивір лише в тих випадках, коли потенційна користь перевищує потенційний ризик.</p> <p>Ремдесивір не слід застосовувати пацієнтам, у яких рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) у крові більше, ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми.</p>

Ступінь тяжкості COVID-19	Лікування
	<p>Слід припинити застосування ремдесивіру пацієнтами, у яких АЛТ більше, ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми внаслідок лікування ремдесивіром (приймом можна відновити, коли АЛТ перевищує верхню межу норми менше, ніж у 5 разів) або підвищення рівня АЛТ супроводжується ознаками чи симптомами запалення печінки або підвищенням кон'югованого білірубину, лужної фосфатази або міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Не дозволено застосування ремдесивіру поза межами стаціонару</p>
<p>Тяжкий ≥ 1 з наступного: частота дихання ≥ 30/хв (дорослі); ≥ 40/хв (діти < 5). Насичення киснем крові ≤ 93 %; співвідношення PaO₂/FiO₂ < 300. Інфільтрати в легенях > 50 % легеневого поля</p>	<p>Оптимальна підтримуюча терапія в лікарняній палаті (або відділенні/палаті інтенсивної терапії). Киснева підтримка. Системні кортикостероїди перорально або внутрішньовенно. Можна застосовувати дексаметазон або інші кортикостероїди (гідрокортизон, метилпреднізолон). Доза дексаметазону 6 мг один раз/добу є еквівалентною (з точки зору глюкокортикоїдного ефекту) 32 мг метилпреднізолону (8 мг кожні 6 год або 16 мг кожні 12 год) або 150 мг гідрокортизону (50 мг кожні 8 год). Тоцилізумаб рекомендовано застосовувати як додаток до терапії кортикостероїдами у пацієнтів, у яких спостерігається швидка декомпенсація дихання: – пацієнти, що перебувають на інвазивній механічній вентиляції легень протягом не більше 24 год; – пацієнти зі швидко зростаючими потребами в кисні, що потребують неінвазивної механічної вентиляції легень або кисню через носові канюлі з високим потоком, та у яких підвищений рівень С-реактивного білка в 5 разів вище від верхнього референтного значення. При прогресуванні захворювання тоцилізумаб призначають не раніше 7-го дня від початку клінічних симптомів або з урахуванням рентгенологічних змін (у деяких хворих клінічні ознаки початкового періоду відсутні). Рекомендована доза тоцилізумабу становить 8 мг/кг для внутрішньовенної інфузії однократно. Загальна доза не повинна перевищувати 800 мг. Тоцилізумаб слід розводити у 100 мл 0,9 % натрію хлориду і вводити впродовж години. Друга доза не повинна розглядатися, враховуючи невизначеність щодо доказів додаткової користі. Оскільки тоцилізумаб пригнічує вироблення С-реактивного білка, зменшення його рівня не слід використовувати як ознаку клінічного поліпшення. <i>Протипоказання до призначення тоцилізумабу:</i> АСТ/АЛТ перевищує норму в 5 разів; кількість нейтрофілів < 500, кількість тромбоцитів < 50 000; сепсис не спричинений SARS-CoV-2; підвищений рівень прокальцитоніну більше, ніж у 2 рази; наявність коморбідних станів, що можуть призвести до негативного прогнозу, ускладнений дивертикуліт, підерміт, негативна відповідь на імуносупресивну терапію. Не дозволено застосування тоцилізумабу поза межами стаціонару</p>
	<p>У хворих із прогресуючим перебігом захворювання і неефективності ГКС треба розглянути можливість додатково призначення тофацитинібу – 10 мг двічі на день протягом 14 днів з продовженням терапії ГКС. <i>Застереження:</i> даних щодо застосування тофацитинібу під час вагітності недостатньо. Препарат може проходити через плаценту, тому не можна виключати ризик для плода. Рішення щодо введення тофацитинібу повинно враховувати потенційну користь для матері та ризики для плода</p>
<p>Критичний ≥ 1 з наступного: гострий респіраторний дистрес-синдром; сепсис;</p>	<p>Оптимальна підтримуюча терапія у відділенні/палаті інтенсивної терапії. Механічна вентиляція легень. Призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ), якщо це не протипоказано. Системні кортикостероїди внутрішньовенно. Можна застосовувати дексаметазон або інші кортикостероїди (гідрокортизон, метилпреднізолон).</p>

Ступінь тяжкості COVID-19	Лікування
змінена свідомість; поліорганна недостатність	<p>Доза дексаметазону 6 мг один раз/добу є еквівалентною (з точки зору глюкокортикоїдного ефекту) 32 мг метилпреднізолону (8 мг кожні 6 год або 16 мг кожні 12 год) або 150 мг гідрокортизону (50 мг кожні 8 год).</p> <p>Тривалість лікування до 7–10 днів.</p> <p>У разі прогресування пневмонії та лабораторних ознак запалення можуть бути розглянуті вищі дози системних кортикостероїдів відповідно до інструкції для медичного застосування.</p> <p><i>Застереження:</i> контролюйте рівень глюкози, незалежно від того, чи відомо, що у пацієнта цукровий діабет.</p> <p>Спеціальна профілактика та лікування гострого респіраторного дистрес-синдрому. Запобігання подальшому фіброзу легень.</p> <p>За умов приєднання бактеріальної флори ретельно розгляньте застосування антибактеріальних або протигрибкових засобів відповідно до локальної епідеміології. Відстеження вторинних бактеріальних та опортуністичних інфекцій (<i>Aspergillus</i>).</p> <p>Варіанти додаткової терапії (за клінічними показаннями)</p> <p>1. Розгляньте тоцилізумаб.</p> <p><i>Показання до призначення тоцилізумабу:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – інтерстиціальна пневмонія з гострою дихальною недостатністю, прогресуюча дихальна недостатність, потреба підключення до неінвазивної або інвазивної вентиляції, наявність позалегенових уражень органів; – підвищення рівня С-реактивного білка, D-димеру та феритину корелює з підвищенням рівня IL-6 та поганим результатом у пацієнтів з тяжкою інфекцією COVID-19. <p>Якщо визначити рівні IL-6 неможливо, розглянути введення тоцилізумабу у хворих із прогресуючим тяжким перебігом захворювання та зростаючими показниками С-реактивного білка.</p> <p>Тоцилізумаб рекомендовано застосовувати як додаток до терапії кортикостероїдами у пацієнтів, у яких спостерігається швидка декомпенсація дихання:</p> <ul style="list-style-type: none"> – пацієнти, що перебувають на інвазивній механічній вентиляції легень протягом не більше 24 год; – пацієнти зі швидко зростаючими потребами в кисні, що потребують неінвазивної механічної вентиляції легень або кисню через носові канали з високим потоком, та у яких рівень С-реактивного білка в 5 разів вище від верхнього референтного значення. <p>При прогресуванні захворювання тоцилізумаб призначають не раніше 7-го дня від початку клінічних симптомів або з урахуванням рентгенологічних змін (у деяких хворих клінічні ознаки початкового періоду відсутні).</p> <p>Рекомендована доза тоцилізумабу становить 8 мг/кг для внутрішньовенної інфузії однократно. Загальна доза не повинна перевищувати 800 мг. Тоцилізумаб слід розводити у 100 мл 0,9 % натрію хлориду і вводити впродовж години. Друга доза не повинна розглядатися, враховуючи невизначеність щодо доказів додаткової користі.</p> <p>Оскільки тоцилізумаб пригнічує вироблення С-реактивного білка, зменшення його рівня не слід використовувати як ознаку клінічного поліпшення.</p> <p><i>Противпоказання до призначення тоцилізумабу:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – АСТ/АЛТ > 5 раз вище норми; – кількість нейтрофілів < 500; – кількість тромбоцитів < 50 000; – сепсис не спричинений SARS-CoV-2; – підвищений рівень прокальцитоніну більше, ніж у 2 рази; – наявність коморбідних станів, що можуть призвести до негативного прогнозу, ускладнений дивертикуліт, пiodерміт, негативна відповідь на імуносупресивну терапію. <p>Не дозволено застосування тоцилізумабу поза межами стаціонару</p>

Ступінь тяжкості COVID-19	Лікування
	<p>2. Розгляньте 10 % імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення у складі комплексної терапії дорослих пацієнтів із тяжкою пневмонією, яка викликана коронавірусною інфекцією SARS-CoV-2/COVID-19.</p> <p>У хворих із критичним перебігом захворювання, що супроводжується зростаючими явищами інтоксикаційного синдрому та дихальної недостатності, негативною лабораторною динамікою, а саме: прогресуючим підвищенням рівня С-реактивного білка понад 50 Од, прогресуючою абсолютною лімфопенією, підвищенням рівня феритину та ІЛ-6 (якщо доступне визначення) розглянути можливість застосування 10 % імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення в дозі 0,8–1,0 г/кг один раз на добу протягом 2 діб від початку погіршення стану (курсова доза 1,6–2,0 г/кг ідеальної маси тіла).</p> <p>Кратність інфузій та швидкість введення визначаються лікарем залежно від стану пацієнта. Добова доза може бути скоригована з міркувань запобігання перевищенню максимального добового об'єму інфузійної терапії.</p> <p>Обов'язковим є контроль стану системи згортання крові та діурезу, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла.</p> <p><i>Застереження.</i> Внаслідок лікування препаратами імуноглобуліну може виникнути тромбоз. Фактори ризику: ожиріння, атеросклероз в анамнезі, порушення серцевого викиду, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет з наявністю в анамнезі захворювання судин і випадків тромбозу, пацієнти з набутою або спадковою тромбофілією, пацієнти з тяжкою гіповолемією, пацієнти із захворюваннями, які підвищують в'язкість крові, літній вік, тривала іммобілізація, стани гіперкоагуляції, венозний або артеріальний тромбоз в анамнезі, застосування естрогенів, використання постійних центральних катетерів у судинах, підвищена в'язкість крові та ризик серцево-судинних захворювань. Однак тромбоз може виникнути навіть за відсутності відомих факторів ризику.</p> <p>Слід здійснити загальну оцінку в'язкості крові у пацієнтів з ризиком підвищеної в'язкості, що включає пов'язану з криоглобулінами, хіломікронемією голодування/помітно високим рівнем тригліцеролів (тригліцеридів) або моноклональною гаммапатією.</p> <p>Для пацієнтів з ризиком виникнення тромбозу практикується введення препаратів імуноглобуліну у мінімальних дозах та з мінімальною швидкістю інфузії. Перед застосуванням препарату слід переконатися у належному рівні гідратації пацієнта. У пацієнтів з ризиком виникнення підвищеної в'язкості слід здійснювати контроль симптомів тромбозу та оцінку в'язкості крові</p>

II. Терапія моноклональними антитілами у пацієнтів від 18 років з COVID-19

Препарат регданвімаб

Показання для застосування:

Регданвімаб може застосовуватися в умовах стаціонару на ранньому госпітальному етапі, у випадку якщо пацієнти госпіталізовані у перші сім днів від початку симптомів та/або мають ознаки пневмонії, і які мають високий ризик прогресування до тяжкого перебігу COVID-19.

Медичні працівники повинні враховувати співвідношення «користь-ризик» для кожного окремого пацієнта.

Фактори підвищеного ризику прогресування до тяжкого COVID-19:

- вік ≥ 65 років);
- надмірна маса тіла (дорослі з ІМТ > 25 кг/м²);
- хронічна хвороба нирок;
- цукровий діабет;
- вторинний імунодефіцит уточнений (імуносупресивна терапія);
- первинні імунодефіцити;
- серцево-судинні захворювання (зокрема, вроджені вади серця, гіпертонія);
- хронічні захворювання легень (наприклад, хронічна обструктивна хвороба легень, астма (від середньої до тяжкої), інтерстиціальна хвороба легень, муковісцидоз та легенева гіпертензія).

Дозування

Доза регданвімабу для лікування легкого та помірного COVID-19 у дорослих становить 40 мг/кг.

Корекція дози для специфічних груп населення

Вагітність або лактація

Регданвімаб слід застосовувати під час вагітності лише у випадку, якщо очікувана користь для матері виправдовує потенційний ризик для плода.

Невідомо, чи виділяється регданвімаб у грудне молоко або системно всмоктується після годування груддю. За наявності клінічних показань можна розглянути можливість застосування цього препарату в період годування груддю.

Геріатричне використання (лікування людей похилого віку)

Не рекомендується коригувати дозування для пацієнтів похилого віку.

Порушення функції нирок

Пацієнтам з нирковою недостатністю не рекомендується коригувати дозу.

Печінкова недостатність

Не рекомендується коригувати дозу пацієнтам із легкою печінковою недостатністю. Застосування регданвімабу не досліджувалось у пацієнтів з помірною або тяжкою печінковою недостатністю.

Організація проведення і підготовка до проведення інфузії

Регданвімаб слід вводити під ретельним спостереженням досвідченого медичного персоналу у спеціально обладнаному приміщенні. Слід спостерігати за станом пацієнтів під час введення лікарського засобу та щонайменше протягом години після завершення інфузії. Інфузія повинна проводитись згідно з інструкцією, регламентованими швидкістю і часом.

Приблизно за 20 хв перед приготуванням розчину, флакон(и) лікарського засобу регданвімаб виїняти з холодильника та залишити до досягнення кімнатної температури (не вище 30 °C). Не піддавати безпосередньому впливу тепла. Не струшувати флакон(и).

Регданвімаб – це прозорий, опалесцентний, безбарвний або блідо-жовтого кольору розчин для інфузій. Перед розведенням візуально перевірити флакон(и) лікарського засобу регданвімаб на наявність механічних включень

та зміни кольору. У разі наявності механічних включень або зміни кольору, такий(і) флакон(и) необхідно утилізувати і використати нові флакони для приготування розчину.

Об'єм препарату регданвімаб розраховують наступним чином (табл. 4):

Загальний об'єм введення препарату регданвімаб розраховується за формулою:

$$\text{Об'єм препарату (мл)} = \frac{\text{Маса тіла пацієнта (кг)} \times \text{доза препарату регданвімаб (40 мг/кг)}}{\text{Концентрація у флаконі (60 мг/мл)}}$$

Необхідна загальна кількість флаконів препарату регданвімаб розраховується за формулою:

$$\text{Загальна кількість флаконів} = \frac{\text{Загальний об'єм препарату регданвімаб (мл)}}{\text{Загальний об'єм у флаконі (16 мл/флакон)}}$$

Таблиця 4

Приклад розрахунку рекомендованої дози 40 мг/кг препарату регданвімаб для пацієнтів з масою тіла від 40 до 120

Маса тіла (кг)	Загальна доза (мг)	Об'єм (мл)	Флакони (шт)
40	1 600	27	2
60	2 400	40	3
80	3 200	53	4
100	4 000	67	5
120	4 800	80	5

Примітка: якщо маса тіла пацієнта перевищує 200 кг, розрахунок дози слід проводити на 200 кг. Максимальна рекомендована доза становить 8 000 мг.

Розвести лікарський засіб регданвімаб в інфузійному пакеті, що містить 0,9 % (9 мг/мл) розчин натрію хлориду для інфузій.

Загальний об'єм лікарського засобу та натрію хлориду повинен становити 250 мл:

- з інфузійного пакету місткістю 250 мл відібрати та відкинути необхідний об'єм (рівний розрахованому об'єму лікарського засобу регданвімаб) 0,9 % (9 мг/мл) розчину натрію хлориду.
- набрати розрахований об'єм лікарського засобу регданвімаб з флакону(ів) за допомогою стерильного шприца.
- ввести лікарський засіб регданвімаб в інфузійний пакет.
- обережно перевернути у руці інфузійний пакет приблизно 10 разів для змішування.

Не струшувати!!!

Зберігання розчину для інфузії

З мікробіологічної точки зору, приготований розчин для інфузії слід використати негайно. В іншому разі відповідальність за час та умови зберігання покладається на того, хто застосовує лікарський засіб пацієнту. Якщо приготування розчину не проводилось у контрольованих та валідованих асептичних умовах, зазвичай час зберігання не повинен перевищувати 24 год при температурі від 2 до 8 °С.

Лікарський засіб продемонстрував хімічну та фізичну стабільність при зберіганні протягом 72 год при температурі 2–8 °С або протягом 4 год при температурі ≤ 30 °С після розведення 0,9 % (9 мг/мл) розчином натрію хлориду.

Введення

Підготувати рекомендовані матеріали для проведення інфузії: інфузійна система зі вбудованим фільтром [рекомендується PES (поліефісульфоновий) фільтр із розміром пор 1,2 мкм або менше].

Приєднати інфузійну систему до пакету для внутрішньовенних інфузій. Заповнити інфузійну систему.

Вводити розчин шляхом внутрішньовенної інфузії через помпу протягом 60 хв.

Приготований розчин для інфузій **не слід вводити одночасно з будь-якими іншими лікарськими засобами.**

Утилізація

Невикористаний лікарський засіб регданвімаб або відходи слід утилізувати відповідно до вимог.

Протипоказання для введення регданвімабу відсутні, але можливі реакції гіперчутливості, що можуть потребувати невідкладної допомоги. Ці реакції можуть спостерігатися під час інфузії та до 24 год, після закінчення інфузії.

Ознаки та симптоми реакцій, пов'язаних з інфузією, можуть включати гарячку, свербіж, артеріальну гіпертензію та задишку легкого ступеня тяжкості, прискорене серцебиття, пресинкопе та кропив'янку.

Моніторинг пацієнтів

Необхідно клінічно спостерігати за пацієнтами під час введення препаратів та щонайменше протягом години після завершення інфузії.

III. Антикоагулянтна терапія у пацієнтів з COVID-19

У більшості хворих на COVID-19 є підвищена схильність до тромботворення в системі мікроциркуляції та в магістральних судинах внаслідок значної стимуляції імунозапальних і протромбогенних процесів.

Низькомолекулярні гепарини (НМГ) є препаратами вибору для фармакологічної тромбопрофілактики у хворих пацієнтів, які мають фактори високого ризику розвитку венозних тромботичних ускладнень, за винятком пацієнтів з вираженою дисфункцією нирок (для них нефракціонований гепарин можна розглядати на основі ретельної оцінки ризик/користь) та у пацієнтів з гепарин-індукованою тромбоцитопенією в анамнезі. У таких пацієнтів фондапаринукс (2,5 мг 1 раз підшкірно) розглядається як альтернативне лікування.

Рекомендовано використовувати два різні схематичні алгоритми:

- антикоагулянтна терапія госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 та після виписки;
- антикоагулянтна терапія у негоспіталізованих пацієнтів із COVID-19.

III. 1. Антикоагулянтна терапія госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 та після їх виписки

Дане призначення переважно є корисним, проте у пацієнтів з високим ризиком кровотечі (наприклад, при низькому рівні тромбоцитів, нещодавніх великих кровотечах, гемодіалізі тощо) ризику та переваги тромбопрофілактики слід оцінювати в індивідуальному порядку.

При надходженні пацієнта до закладу охорони здоров'я:

Необхідно врахувати можливість венозних тромбоемболій при діагностиці та протягом усього періоду госпіталізації, а для пацієнтів з високим ризиком венозної тромбоемболії – протягом 4–6 тиж після виписки із лікарні. Пацієнтам із раніше призначеною терапевтичною антикоагулянтною терапією слід продовжувати отримувати терапевтичну антикоагулянтну терапію. Перехід на терапевтичну дозу низькомолекулярних гепаринів замість пероральної антикоагулянтної терапії (антагоністи вітаміну К або прямі пероральні антикоагулянти) показаний усім хворим.

Пацієнтам, які госпіталізовані і не мають показань до антикоагулянтної терапії, але потребують проведення оксигенотерапії, показано призначення профілактичної антикоагулянтної терапії низькомолекулярними гепаринами. За даними останніх досліджень, у хворих із низьким ризиком кровотеч і тих, які не потребують органопідтримуючої терапії (високо потоковий кисень, інвазивна та неінвазивна штучна вентиляція легень, ізотропна терапія) слід розглянути використання терапевтичних доз низькомолекулярних гепаринів. В окремих випадках у відділеннях, які мають досвід застосування, можливо розглянути тривале інфузійне введення стандартного гепарину (під контролем АЧТЧ).

У разі госпіталізації хворих із тяжким перебігом хвороби у відділення реанімації та інтенсивної терапії використовують профілактичні або проміжні (високі) профілактичні дози низькомолекулярних гепаринів. Терапевтичні дози у таких пацієнтів не мають клінічних переваг і збільшують ризик великих кровотеч.

Використання прямих пероральних антикоагулянтів у госпіталізованих хворих не рекомендовано.

Режим антикоагулянтної терапії у пацієнтів з попереднім показанням до терапевтичної антикоагулянтної терапії

Для пацієнтів з попереднім показанням до терапевтичної антикоагулянтної терапії (наприклад, фібриляція передсердь, венозна тромбоемболія, штучний клапан серця тощо) рекомендовано продовжити парентеральну антикоагулянтну терапію в терапевтичній дозі.

Рекомендована терапевтична доза низькомолекулярних гепаринів 100 МО анти-Ха/кг двічі на добу.

Антикоагулянтна терапія для тромбопрофілактики у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19

Для пацієнтів, які не перебувають у відділеннях інтенсивної терапії, рекомендується профілактична доза еноксапарину 4 000 анти-Ха МО (40 мг; 0,4 мл) один раз на добу за умови кліренсу креатиніну > 30 мл/хв. При кліренсі креатиніну від 15 до 30 мл/хв дозу слід НМГ зменшити вдвічі – 2 000 анти-Ха (20 мг; 0,2 мл) один раз на добу. У хворих із низьким ризиком кровотеч і високим ризиком розвитку прогресуючого перебігу хвороби в індивідуальному порядку слід розглянути призначення терапевтичних доз гепаринів: для еноксапарину – 100 МО анти-Ха/кг (1 мг/кг) двічі на добу, для інфузії стандартного гепарину – 1000 МО/год (під контролем АЧТЧ).

Для пацієнтів, які перебувають у відділеннях інтенсивної терапії, рекомендується використовувати стандартні профілактичні дози еноксапарину, а в разі низького ризику кровотеч – високі профілактичні дози НМГ – еноксапарин 4 000 анти-Ха МО (40 мг; 0,4 мл) двічі на добу для пацієнтів з кліренсом креатиніну > 30 мл/хв. Для пацієнтів з кліренсом креатиніну від 15 до 30 мл/хв пропонується використовувати зменшену дозу НМГ – еноксапарин 4 000 анти-Ха МО (40 мг; 0,4 мл) один раз на добу. У разі вираженої ниркової дисфункції (кліренс креатиніну < 15 мл/хв) пріоритетним є призначення нефракціонованого гепарину (НФГ).

Дозування інших низькомолекулярних гепаринів, які зареєстровані в Україні, а саме надропарину, далтепарину та беміпарину, слід визначати відповідно до інструкції для медичного застосування.

У пацієнтів із високим ризиком кровотечі (наприклад, при низькому рівні тромбоцитів, недавніх великих кровотечах, гемодіалізі тощо) ризику та переваги тромбопрофілактики слід зважувати в індивідуальному порядку (табл. 5).

Таблиця 5

Шкала IMPROVE Bleed Score для оцінки ризику кровотечі

Фактори ризику кровотеч	Бали
Виразка шлунка або 12-палої кишки, загострення	4,5
Кровотечі у найближчі 3 міс	4
Кількість тромбоцитів < 50 тис./л	4
Вік ≥ 85 років	3,5
Печінкова недостатність (МНВ > 1,5)	2,5
Ниркова дисфункція ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м ²	2,5
Госпіталізація до ВРІТ або невідкладної кардіології	2,5
Ревматичне захворювання	2
Центральний венозний катетер	2
Злоякісне новоутворення	2
Вік 40–84 роки	1,5
Чоловіча стать	1
Ниркова дисфункція ШКФ 30 – 59 мл/хв/1,73 м ²	1

Високий ризик кровотеч ≥ 7 балів

Протипоказання до медикаментозної профілактики венозної тромбоемболії

У випадку протипоказань до медикаментозної профілактики венозної тромбоемболії, слід застосовувати механічні заходи профілактики (перемижна пневматична компресія нижніх кінцівок).

Крім того, слід розглядати наступні.

1. Кількість тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$.
2. Рівень гемоглобіну крові менше за 80 г/л.
3. Високий ризик кровотечі за шкалою IMPROVE bleeds.
4. Травма з високим ризиком кровотечі.
5. Активна кровотеча.
6. Гепарин-індукована тромбоцитопенія.
7. Геморагічний інсульт.
8. Гострий бактеріальний ендокардит.
9. Нестабільна артеріальна гіпертензія: систолічний тиск вище за 180 або діастолічний тиск вище 110 мм рт.ст..
10. Печінкова недостатність з МНВ більше 2,0.

Режим антикоагулянтної терапії для лікування венозної тромбоемболії, пов'язаної з COVID-19 у пацієнтів з ХОЗЛ

Пацієнтам з ХОЗЛ, у яких розвивається венозна тромбоемболія під час госпіталізації з діагнозом COVID-19, рекомендується лікування терапевтичними дозами низькомолекулярних гепаринів (100 МО анти-Ха/кг двічі на добу). У пацієнтів з кліренсом креатиніну (КК) < 30 мл/хв слід враховувати терапевтичну регульовану дозу низькомолекулярних гепаринів. Пацієнтам з КК < 15 мл/хв рекомендується використовувати нефракціонованого гепарину (НФГ), якщо є достатній досвід його застосування.

Д-димер

Не рекомендується регулярно адаптувати режим антикоагулянтної терапії на основі рівнів D-димеру. Однак значне його підвищення може вказувати на високий ризик розвитку венозної тромбоемболії і може коригувати рішення стосовно проведення візуалізації венозної тромбоемболії.

Скринінг на венозну тромбоемболію

Систематичний скринінг на венозні тромбоемболії із використанням додаткових інструментально-лабораторних методів у пацієнтів із COVID-19 не рекомендується, але у разі раптового погіршення гіпоксемії (не пропорційній дихальному стану і важкості пневмонії за даними рентген-дослідження), раптового падіння артеріального тиску, набряку однієї із нижніх кінцівок, гострої правошлуночкової недостатності, виникнення тахікардії, судом у нижніх кінцівках (особливо вночі) слід виключити розвиток венозної тромбози або емболії.

Візуалізація повинна бути виконана у всіх випадках з підозрою на венозну тромбоемболію.

Антикоагулянтна терапія після виписки із закладу охорони здоров'я

Рекомендовано продовжувати антикоагулянтну терапію після виписки із закладу охорони здоров'я.

У пацієнтів з попередніми показаннями до терапевтичної антикоагулянтної терапії рекомендується повернутися до початкової пероральної антикоагулянтної терапії і режиму її застосування. У разі повернення до антагоністів вітаміну К слід їх призначати в стаціонарі паралельно з гепаринами до досягнення МНВ від двох до трьох.

Пацієнтам, у яких венозна тромбоемболія проявилася під час госпіталізації, рекомендовано продовжувати терапію низькомолекулярними гепаринами під амбулаторним контролем. Перехід до оральної терапії, наприклад, прямих пероральних антикоагулянтів (DOAC) можна розглядати тільки у окремих пацієнтів, які знаходяться в задовільному загальному стані. Тривалість терапевтичної антикоагулянтної терапії повинна становити не менше трьох місяців (зазвичай).

У пацієнтів без попередніх показань до терапевтичної антикоагулянтної терапії, які отримували тромбопрофілактику під час госпіталізації, пропонується продовжити тромбопрофілактику в дозі (для еноксапарину) 4000 анти-Ха МО один раз на добу протягом двох тижнів. При підвищеному ризику за шкалою IMPROVEDD пропонується розширена тромбопрофілактика протягом 4–6 тиж після виписки (табл. 6). Це продовження тромбопрофілактики слід обговорювати відповідно до балансу ризик-користь (ризик кровотечі та інші фактори ризику). Перехід на профілактичні дози прямих пероральних антикоагулянтів поки не має достатньої доказової бази і може розглядатися лише в індивідуальному порядку.

Таблиця 6

Шкала IMPROVEDD для оцінки ризику венозних тромбоемболічних подій після виписки зі стаціонару

Фактор ризику венозної тромбоемболії (VTE)	Бали
VTE в анамнезі	3
Тромбофілія (вроджена або набута)	2
Параліч нижніх кінцівок	2
Злоякісне новоутворення (протягом останніх 5 років)	2
Імобілізація ≥ 7 діб	1
Госпіталізація у ВРІТ	1
Вік > 60 років	1
D-димер ≥ 2 ВМН	2

Високий ризик ≥ 4 бали

III. 2. Антикоагулянтна терапія у негоспіталізованих пацієнтів з COVID-19

Призначення антикоагулянтів може бути корисним у негоспіталізованих пацієнтів з підвищеним ризиком тромбоутворення. Проте при легкому перебігу хвороби на амбулаторному етапі проведення антитромботичної

терапії показано лише у хворих з підвищеним ризиком венозної тромбоемболії, що слід оцінювати за шкалою Падуа у пацієнтів з високим ризиком кровотечі, наприклад, при низькому рівні тромбоцитів, нещодавніх значних кровотечах, діалізі тощо (табл. 7). Ризики та переваги тромбопрофілактики слід зважувати в індивідуальному порядку. Серед засобів профілактики слід надавати перевагу НМГ еноксапарину в профілактичних дозах. Використання прямих пероральних антикоагулянтів не рекомендовано внаслідок взаємодії препаратів з іншими лікарськими засобами, які застосовуються при COVID-19.

Таблиця 7

Оцінка ризику розвитку венозної тромбоемболії за шкалою Падуа

Фактор ризику	Бали
Активний перебіг онкологічних захворювань (локальні або віддалені метастази та/або хіміо-терапія або радіотерапія впродовж останніх 6 міс)	3
Венозна тромбоемболія в анамнезі (за винятком тромбозу поверхневих вен)	3
Обмежена рухливість (ліжковий режим протягом ≥ 3 діб з можливістю здійснювати гігієнічні процедури в туалетній кімнаті) через наявні у пацієнта обмеження або за приписом лікаря	3
Відома тромбофілія (дефекти антитромбіну, протеїну С або S, фактора V Лейден, мутація протромбіну G20210A, антифосфоліпідний синдром)	3
Травма та/або операція ≤ 1 міс назад	2
Вік ≥ 70 років	1
Серцева та/або дихальна недостатність	1
Гострий інфаркт міокарда або ішемічний інсульт	1
Гостре інфекційне та/або ревматологічне захворювання	1
Ожиріння (індекс маси тіла ≥ 30 кг/м ²)	1
Застосування гормональної терапії	1
Загальна оцінка факторів ризику (сума балів)	

Сума балів ≥ 4 вказує на високий ризик венозної тромбоемболії та необхідність призначення фармакологічної тромбопрофілактики.

Загальні положення

Якщо стан пацієнта дозволяє, слід стимулювати розширення активності для зниження ризику венозної тромбоемболії, необхідно визначати її ознаки та симптоми.

У разі підозри на венозну тромбоемболію пацієнт повинен бути направлений на відповідне діагностичне тестування. У період очікування результатів діагностичного тестування можна починати антикоагулянтну терапію в терапевтичних дозах, якщо клінічна підозра є великою, а ризик кровотечі – низьким.

В якості критеріїв оцінки стану хворих слід моніторувати у крові рівні D-димеру, фібриногену, тромбоцитів, значення МНВ або протромбінового часу, а також АЧТВ (при використанні терапевтичних доз гепарину).

Не рекомендоване призначення антитромбоцитарної терапії (ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель та ін.) для венозної тромбопрофілактики.

У хворих із підвищеним ризиком шлунково-кишкових кровотеч слід використовувати блокатори протонної помпи.

Якщо низькомолекулярні гепарини потрібно приймати після виписки зі стаціонару вдома, то можливо розглянути в окремих випадках перехід на прямий пероральний антикоагулянт.

У пацієнтів із підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2, у яких симптоми відсутні або незначні, не рекомендовано проводити профілактичну антикоагулянтну терапію.

Тривалість профілактики у негоспіталізованих пацієнтів (якщо постійна антикоагулянтна терапія не потрібна) рекомендується протягом 14 днів, потім необхідність пролонгації профілактичного лікування повинна бути переглянута.

Пацієнти, які отримують постійну антикоагулянтну терапію

В усіх випадках антикоагулянтна терапія повинна бути продовжена у пацієнтів, які постійно приймають антагоністи вітаміну К або прямі пероральні антикоагулянти. Під час госпіталізації рекомендовано перехід на застосування еноксапарину з відновленням попереднього лікування після виписки. У пацієнтів, які постійно приймають антикоагулянти, слід проводити контроль функції нирок.

Антикоагулянтна терапія під час вагітності та в післяпологовому періоді у жінок з COVID-19

Підкреслюється, що ці вказівки не змінюють стандартного антикоагулянтного режиму під час вагітності та після пологів. Вагітність не змінює загальних рекомендацій.

Негоспіталізовані жінки:

- у вагітних з підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2/COVID-19 без важких симптомів не застосовувати тромбопрофілактику, якщо не призначено інше;
- вагітним з вираженими симптомами COVID-19 (висока температура, іммобілізація тощо) призначається тромбопрофілактика.

Госпіталізовані жінки:

- для госпіталізованих безсимптомних пацієнтів із COVID-19 проводиться стандартна оцінка ризику для тромбопрофілактики в акушерстві, таку оцінку повторюють за необхідністю;
- для госпіталізованих, які мають симптоматичний перебіг COVID-19, проводиться тромбопрофілактика (якщо вона не протипоказана);
- якщо підтверджено венозну тромбоемболію, лікування антикоагулянтами (НМГ під час вагітності) продовжують протягом 6 тиж після пологів та протягом мінімум 3 міс;
- профілактику венозних тромбоемболій розглядають у породіль з COVID-19 на основі індивідуальної оцінки ризику;
- якщо передпологова медикаментозна профілактика не проводилась, післяпологова профілактика не проводиться за відсутності або помірних симптомів, пологи неускладнені та відсутні акушерські показання для післяпологової профілактики венозних тромбоемболій;

– якщо проводилась передпологова профілактика у зв'язку з COVID-19, продовжуйте профілактику протягом 14 днів, надалі потребу в антикоагулянтній терапії слід повторно оцінити відповідно до співвідношення ризик-користь (тяжкості зараження COVID-19 та інших факторів ризику).

Антикоагулянтна терапія при COVID-19 у дітей

Антикоагулянтна терапія у дітей при лікуванні COVID-19 має наступні особливості:

– всі діти, які госпіталізовані для лікування інфекції SARS-CoV-2, проходять обстеження під час надходження, а потім щоденно на можливість ризику тромбозів;

– рекомендується при госпіталізації з наступними моніторингом зробити загальний аналіз крові з підрахунком тромбоцитів, фібриногену, протромбінового часу, D-димеру;

– всім пацієнтам з інфекцією SARS-CoV-2, що мають ризик тромбозу, за потреби починати профілактику;

– рішення щодо початку антикоагулянтної терапії у дитини приймається комісійно за участю фахівців з інтенсивної терапії, гематологів та дитячих інфекціоністів;

– терапевтична антикоагулянтна терапія рекомендується пацієнтам, що отримували її перед госпіталізацією, гемодинамічно нестабільною тромбоемболією легеневої артерії або загрозою тромбозом глибоких вен кінцівок або пацієнтам з підозрою на венозну тромбоемболію;

– призначення антикоагулянтів дітям повинно бути персоніфіковане.

Цільова популяція пацієнтів для проведення антитромботичної профілактики

Пацієнти віком до 18 років, що госпіталізовані з діагнозом COVID-19, та мають два або більше з наступних критеріїв:

а) госпіталізація у відділення інтенсивної терапії;

б) діагностований мультисистемний запальний синдром (MIS-C);

в) наявність факторів ризику венозної тромбоемболії (VTE): тромбофілія або венозна тромбоемболія в анамнезі, наявність венозної тромбоемболії у родичів першої лінії, пубертатний вік, опіки, активне онкогематологічне захворювання, ознаки венозного застою або серцевої недостатності, нефротичний синдром, терапія естрогенами, активна системна інфекція, ожиріння, цукровий діабет, значне зневоднення, нещодавня операція або травма, аутоімунні захворювання, антифосфоліпідний синдром, серпоподібно-клітинна анемія, тривала іммобілізація пацієнта (проведення неінвазивної або інвазивної вентиляції легень), наявність внутрішньовенних катетерів, значне підвищення рівня D-димеру в плазмі (в ≥ 5 разів перевищення верхньої межі референтних значень).

Лабораторний моніторинг: під час госпіталізації та з подальшим лабораторним контролем рекомендований загальний аналіз крові з підрахунком тромбоцитів, фібриногену, протромбінового часу, активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ) та D-димеру.

Профілактична антикоагулянтна терапія

1. Низькомолекулярний гепарин (наприклад, еноксапарин) застосовують у пацієнтів, які перебувають у клінічно стабільному стані (наприклад, без порушення гемодинаміки, ниркової недостатності або значного ризику кровотечі).

Профілактичні дози еноксапарину:

- для дітей віком < 2 міс: 0,75 мг/кг 2 рази на добу підшкірно;
- для дітей віком від 2 міс до 18 років: 0,5 мг/кг 2 рази на добу підшкірно.

Скоректуйте дозу для досягнення рівня активності анти-Ха від 0,2 до < 0,5 одиниць/мл через 4 год після введення дози.

2. Нефракціонований гепарин (НФГ) застосовують у пацієнтів, які перебувають у клінічно нестабільному стані (наприклад, із порушенням гемодинаміки, нирковою недостатністю або високим ризиком кровотечі). Пацієнтів, які переходять у нестабільний стан під час лікування НМГ, слід перевести на профілактичну дозу НФГ.

Дозування гепарину відповідно до інструкції для медичного застосування.

3. Прямі пероральні антикоагулянти (DOAC), наприклад, ривароксабан та апіксабан не рекомендуються для профілактики ВТЕ в умовах стаціонарного лікування через можливість взаємодії з лікарськими засобами, що використовують для лікування SARS-CoV-2 (включаючи дексаметазон) та обмеженість даних щодо їх застосування у дітей при COVID-19.

4. Антиагрегантні засоби не рекомендують для профілактики ВТЕ у пацієнтів з SARS-CoV-2.

Профілактична антикоагулянтна терапія після виписки може розглядатися у дітей з факторами ризику розвитку ВТЕ, що мають підвищений рівень D-димеру. За наявності показань рекомендується НМГ у дозах, що зазначені вище. Тривалість профілактичної антикоагулянтної терапії залежить від динаміки стану пацієнта або протягом 30 днів після виписки за відсутності протипоказань або підвищеного ризику кровотеч.

Терапевтична антикоагулянтна терапія

У пацієнтів з дуже високим ризиком розвитку ВТЕ/мікросудинного тромбозу розгляньте підвищення дози НМГ до терапевтичної.

До цієї категорії належать пацієнти:

- які отримували антикоагулянтну терапію до госпіталізації;
- з високо підозрюваною або діагностованою ВТЕ;
- з високим рівнем D-димеру;
- з порушеними параметрами згортання, включаючи пролонгований протромбіновий час, пролонгований АЧТЧ, або знижений фібриноген;
- із підвищеними маркерами запалення та/або з поліорганною недостатністю.

IV. Рання підтримуюча терапія за наявності тяжкої гострої респіраторної інфекції (ТГРІ)

Слід ініціювати кисневу терапію з 5 л/хв та регулювати швидкість потоку до досягнення цільового рівня $SpO_2 \geq 93\%$ у невагітних дорослих та $SpO_2 \geq 92-95\%$ у вагітних пацієнток. Діти з екстремними ознаками (утруднене чи відсутнє дихання, гострий респіраторний дистрес-синдром, центральний ціаноз, шок, кома або судоми) повинні отримувати кисневу терапію під час реанімаційних заходів до досягнення $SpO_2 \geq 94\%$; в іншому випадку цільовий SpO_2 становить $\geq 90\%$. Необхідно використовувати контактні заходи безпеки при роботі із забрудненими кисневими інтерфейсами пацієнтів із COVID-19.

Пацієнтам у тяжкому стані без ознак шоку слід обережно вводити рідину внутрішньовенно (рестриктивна стратегія інфузійної терапії), оскільки швидке введення рідини може погіршити оксигенацію, особливо в умовах обмеженого доступу до механічної вентиляції.

V. Антибактеріальна терапія ко-інфекції та суперінфекції у пацієнтів з COVID-19

Антибактеріальні лікарські засоби для системного застосування (АТС J01) не діють на віруси, тому антибактеріальна терапія повинна застосовуватися у хворих з COVID-19 тільки за умови обґрунтованої підозри на наявність чи підтвердженої бактеріальної ко-інфекції та/або суперінфекції (табл. 8). Показанням до емпіричної антибактеріальної терапії у хворих з COVID-19 є приєднання бактеріальної ко-інфекції та/або суперінфекції (бактеріальна негоспітальна пневмонія, вентилятор-асоційована пневмонія, інфекція сечовивідних шляхів, сепсис, септичний шок тощо). Бактеріальна ко-інфекція та/або суперінфекція спостерігається менш ніж у 8–10% пацієнтів з COVID-19. Пацієнти, які перебувають в палатах інтенсивної терапії, мають вищу ймовірність бактеріальної ко-інфекції та/або суперінфекції порівняно з пацієнтами в інших відділеннях.

Слід зауважити, що недоцільне застосування антибактеріальних препаратів може призвести до розвитку бактеріальної резистентності та інфекції *Clostridioides difficile*.

Рекомендовано

1. Пацієнтам з підозрюваним чи підтвердженим COVID-19 з легким перебігом заборонено призначати антибактеріальні препарати з профілактичною метою. У переважній більшості випадків призначення антибактеріальних препаратів амбулаторним пацієнтам є недоцільним.

2. Пацієнтам з підозрюваним чи підтвердженим COVID-19 із перебігом середньої тяжкості заборонено призначати антибактеріальні препарати без обґрунтованої клінічної підозри або підтвердження наявності бактеріальної інфекції.

3. Пацієнтам з підозрюваним чи підтвердженим COVID-19 з тяжким перебігом призначають антибактеріальні препарати за наступних умов:

- підозрюваний чи встановлений клінічний діагноз (наприклад, негоспітальна чи госпітальна бактеріальна пневмонія/сепсис);
- оцінка індивідуального ризику розвитку бактеріальної ко-інфекції та/або суперінфекції.

Для прийняття рішення щодо початку антибактеріальної терапії необхідно враховувати комплекс результатів наступних лабораторних та інструментальних методів дослідження:

- загальний аналіз крові;
- бактеріологічне дослідження мокротиння та/або трахеального аспірату та/або бронхоальвеолярного лаважу та/або крові та/або сечі та/або ліквору.

Визначення рівня прокальцитоніну є корисним для встановлення бактеріальної інфекції. Надзвичайно високі рівні прокальцитоніну в плазмі крові пацієнтів сильно корелюють зі збільшенням імовірності бактеріальної інфекції, але найбільш прийнятний мінімальний поріг концентрації прокальцитоніну для розрізнення бактеріальної та вірусної інфекції не було встановлено.

Високий рівень С-реактивного білка не є підставою призначення антибактеріальної терапії, оскільки у пацієнтів з COVID-19 він може бути підвищений за відсутності бактеріальної інфекції.

Емпіричну антибактеріальну терапію слід розпочинати тільки за умови комплексної обґрунтованої клінічної підозри на наявність бактеріальної інфекції.

При встановленні діагнозу бактеріальної пневмонії необхідно якнайшвидше розпочати антибактеріальну терапію в межах перших 4 год.

При встановленні діагнозу сепсису та/або септичного шоку та/або за наявності критеріїв високого ризику необхідно якнайшвидше розпочати антибактеріальну терапію в межах першої години після встановлення діагнозу.

При призначенні антибактеріальних препаратів необхідно враховувати дані локальної чутливості мікроорганізмів у закладі охорони здоров'я.

Слід проводити оцінку розпочатої антибактеріальної терапії через 72 год та розпочинати деескалацію (замінити антибактеріальний препарат широкого спектра дії на інший, що має вузький спектр дії та/або перехід з комбінованого використання антибактеріальних препаратів на введення одного антибактеріального препарату) з урахуванням тяжкості загального стану пацієнта і результатів мікробіологічних досліджень.

Вибір антибактеріальної терапії має бути спрямованим на етіологічний чинник, за потреби слід передбачати перехід з парентеральної форми введення на пероральну. Тривалість емпіричної антибактеріальної терапії має бути скорочена до мінімально прийнятної терміну (3–7 днів), з наступним призначенням етіологічно спрямованої антибактеріальної терапії після отримання результатів бактеріологічного дослідження та з урахуванням динаміки клінічного стану пацієнта.

Розпочату емпіричну антибактеріальну терапію слід припинити за наявності сукупності таких критеріїв:

– якщо через 48–96 год не виявлено ознак бактеріального росту при дослідженні зразків біологічних рідин за умови, що зразки для проведення бактеріологічних досліджень були взяті до початку антибактеріального лікування;

– якщо не було виявлено вогнища бактеріальної інфекції;

– якщо протягом 48–72 год відсутні клінічні ознаки бактеріальної інфекції.

Таблиця 8

Антибактеріальні препарати для дорослих пацієнтів

Показання	Емпірична антибактеріальна терапія
Позалікарняна бактеріальна пневмонія	<p>Легкий перебіг Монотерапія захищеними пеніцилінами (амоксцилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам) АБО макролідами (азитроміцин, кларитроміцин) АБО цефалоспоринами II покоління (цефуроксим).</p> <p>Середньотяжкий перебіг Амоксицилін/клавуланат ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин). Цефалоспорины II–III покоління (цефуроксим, цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин). У випадку алергії на бета-лактами: респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин).</p> <p>Тяжкий перебіг Цефалоспорины III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин). Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) як монотерапія або в комбінації з цефалоспоринами III покоління. За потреби розгляньте захищені цефалоспорины (цефоперазон/сульбактам, цефтріаксон/сульбактам, цефтріаксон/тазобактам, цефотаксим/сульбактам).</p> <p>Застереження при застосуванні Під час терапії фторхінолонами існує підвищений ризик розвитку тендиніту та розриву сухожиль, зокрема, у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушенням функції нирок, пацієнтів із трансплантацією органів та пацієнтів, які одночасно отримують кортикостероїди. Тому слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів. За появи перших симптомів тендиніту (хворобливий набряк, запалення) слід припинити лікування фторхінолонами, забезпечити спокій ураженій(-им) кінцівці(-кам) та негайно звернутися до лікаря-ортопеда-травматолога (за відсутності, хірурга) для отримання консультації. Кортикостероїди не слід застосовувати, якщо з'являються ознаки тендинопатії. У пацієнтів, які отримували пероральні антикоагулянти у поєднанні з антибактеріальними препаратами, в т. ч. з фторхінолонами, макролідами та деякими цефалоспоринами, відзначалися численні випадки підвищення антикоагулянтної активності. Факторами ризику є інфекційні захворювання (і супутній запальний процес), вік та загальний стан пацієнта. У зв'язку з цими обставинами важко оцінити, чи спричиняє інфікування або лікування відхилення показника міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Як запобіжний захід можливий частіший моніторинг МНВ. У разі необхідності слід провести належне коригування дози перорального коагулянту.</p>
Нозокоміальна пневмонія	<p>Рання госпітальна пневмонія Цефалоспорины III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин). Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) як монотерапія або в комбінації з цефалоспоринами III покоління</p>

Показання	Емпірична антибактеріальна терапія
	<p>Пізня госпітальна пневмонія</p> <p>При пізній госпітальній пневмонії, якщо антибіотики призначаються емпірично, перш за все необхідно враховувати епідемічну ситуацію у відділенні (яка мікрофлора переважає та до яких антибіотиків вона чутлива). Необхідно враховувати результати бактеріоскопії (Грам+, Грам-).</p> <p>Цефалоспорины III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин).</p> <p>Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) як монотерапія або в комбінації з цефалоспорины III покоління.</p> <p>За потреби розгляньте захищені цефалоспорины (цефоперазон/сульбактам, цефтріаксон/сульбактам, цефтріаксон/тазобактам, цефотаксим/сульбактам) АБО піперацилін/тазобактам.</p> <p>За наявності полірезистентної мікрофлори, необхідно застосовувати 2 або навіть 3 антибактеріальні препарати, карбапенем (меропенем) або тайгециклін, особливо за умови тяжкого перебігу хвороби.</p> <p>За умови поширення грампозитивної полірезистентної мікрофлори (MRSA) слід призначати ванкомицин або лінезолід.</p> <p>Карбапенеми слід використовувати емпірично тільки у відділеннях інтенсивної терапії (за рідкісним винятком – в інших відділеннях, виключно комісійно та з обґрунтуванням) у хворих з тяжким перебігом захворювання.</p> <p>Не слід емпірично застосовувати коломіцин, внутрішньовенний фосфоміцин.</p> <p>Контроль (оцінку ефективності) призначеної антибактеріальної терапії слід проводити кожні 72 год</p> <p>За умови погіршення стану пацієнта та/або неефективної антибактеріальної терапії двома антибіотиками, один з яких відноситься до карбапенемів або з резистентністю збудника до карбапенемів, підтвердженою даними мікробіологічних посівів, при обґрунтованій підозрі або підтвердженій інфекції викликаній:</p> <p>Enterobacteriales – розгляньте можливість призначення Цефтазидиму + Авібактаму;</p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i> – розгляньте можливість призначення Цефтазидиму+Авібактаму;</p> <p>За наявності металобеталактамаз у <i>Pseudomonas aeruginosa</i> призначають комбінації препаратів: Цефтазидим + Авібактам з Поліміксином В або Поліміксином Е. За наявності Поліміксину В та Е, слід надати перевагу Поліміксину В. Для визначення чутливості до Поліміксинів В та Е не можна використовувати диско-дифузійний метод за даними EUCAST. Результати цього тесту не розмежовують чутливі та резистентні до поліміксинів культури.</p> <p>Необхідно регулярно оцінювати можливість зменшення інтенсивності антибактеріальної терапії, тобто переходити на антибіотики менш широкого спектра, а також враховувати можливість переключення з внутрішньовенного на пероральний шлях введення антибактеріального засобу</p>

Антибактеріальна терапія бактеріальної ко-інфекції у дітей

Не існує прямих доказів, що підтверджують ефективність антибактеріальних препаратів у пацієнтів дитячого віку з COVID-19. Не рекомендується застосовувати антибактеріальні засоби у дітей з COVID-19 за відсутності підтвердження наявності бактеріальної ко-інфекції. Дітям, які повністю імунізовані кон'югованими вакцинами проти *Haemophilus influenzae* типу b та *Streptococcus pneumoniae*, призначають ампіцилін (150–200 мг/кг/добу на 4 введення або пеніцилін 200 000–250 000 МО/кг/добу у 4–6 введень); альтернативою може бути призначення цефтріаксону (50–100 мг/кг/добу у 1–2 введення) або цефотаксиму (150 мг/кг/добу у 3 введення); додавання

ванкоміцину (40–60 мг/кг/добу у 3–4 введення) або кліндаміцину (40 мг/кг/добу у 3–4 введення при підозрі на *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA).

Дітям, не повністю імунізованим проти *Haemophilus influenzae* типу b та *Streptococcus pneumoniae* як стартова емпірична терапія показано застосування цефтріаксону або цефотаксиму; додавання ванкоміцину або кліндаміцину при підозрі на *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) у відповідних дозах.

У разі підозри на ко-інфекцію атиповими збудниками (мікоплазма, хламідія) при тяжкій пневмонії призначають азитроміцин внутрішньовенно (10 мг/кг/добу у 1–2 введення); при нетяжкій пневмонії – перорально (10 мг/кг/добу в перший день, 2–5 день – 5 мг/кг/добу за 1 введення). При сепсисі призначають цефалоспорини III покоління внутрішньовенно (цефотаксим 50 мг/кг/добу кожні 6 год, максимум 2 г разова доза або 8 г на добу) або цефтріаксон внутрішньовенно (75 мг/кг/разова доза) кожні 12–24 год максимум 4 г/добу) з додаванням ванкоміцину внутрішньовенно (15 мг/кг/кожні 6 год, максимум 500 мг/разова доза) при тяжкому перебігу захворювання.

У дітей без супутніх захворювань можливе призначення антибіотиків у наступних випадках:

- тяжкий стан при госпіталізації;
- наявність відомого вогнища інфекції, підтвердженого бактеріологічними дослідженнями (посів крові, сечі, спинномозкової рідини чи інших біологічних рідин);
- підозра на приєднання бактеріальної інфекції (підвищення рівня прокальцитоніну, нейтрофіліоз у загальному аналізі крові та інші маркери запалення);
- виявлені на рентенограмі грудної клітки зміни, які можуть вказувати на бактеріальне ураження дихальних шляхів;
- наявність клінічних ознак сепсису.

Антибіотикопрофілактика у пацієнтів з COVID-19

Антибіотикопрофілактику у хворих з COVID-19 проводити не слід, оскільки така практика не запобігає появі пізньої госпітальної пневмонії та сприяє розвитку антибіотикорезистентності.

VI. Гострий респіраторний дистрес-синдром і гіпоксемічна дихальна недостатність у хворих на COVID-19

У хворого на COVID-19 може продовжуватися порушення дихання або гіпоксемія, навіть коли кисень подається через маску для обличчя з резервуарним мішком (швидкість потоку 10–15 л/хв, що звичайно є мінімальним потоком, необхідним для підтримки інфляції мішка; FiO₂ 0,60–0,95). Гіпоксемічна дихальна недостатність при гострому респіраторному дистрес-синдромі (ГРДС) зазвичай є наслідком невідповідності внутрішньолегенової вентиляції та перфузії або шунту і звичайно потребує механічної вентиляції.

Подача кисню через ніс з високим потоком (НКВП) або неінвазивна вентиляція (НІВ) застосовується лише у деяких пацієнтів з гіпоксемічною дихальною недостатністю. Пацієнти, які отримували терапію НІВ, мають високий ризик неефективності лікування. Пацієнтів, які отримували НКВП або НІВ слід ретельно спостерігати стосовно погіршення клінічного стану.

Системи НКВП можуть подавати 60 л/хв потоку газу і FiO_2 до 1,0; педіатричні схеми зазвичай працюють лише до 15 л/хв, і багатьом дітям потрібен контур для дорослих, щоб забезпечити достатній потік. Порівняно зі стандартною терапією киснем, НКВП зменшує потребу в інтубації. Пацієнти з гіперкапнією (загострення обструктивної хвороби легень, кардіогенний набряк легень), гемодинамічною нестабільністю, поліорганною недостатністю або порушенням психічного стану зазвичай не отримують НКВП, хоча нові дані припускають, що НКВП може бути безпечним для пацієнтів із легкою та помірною гіперкапнією. Пацієнти, які отримують НКВП, повинні знаходитись у контрольованих умовах з досвідченим медичним персоналом, здатним виконати ендотрахеальну інтубацію, якщо стан пацієнта гостро погіршиться або не покращиться після короткого випробування (близько години). При цьому слід враховувати, що доказових рекомендацій щодо НКВП не існує, а повідомлення про НКВП у пацієнтів із близькосхідним коронавірусним респіраторним синдромом обмежені.

Пацієнти, які отримують НІВ, повинні знаходитись у контрольованих умовах та з досвідченим персоналом, здатним до ендотрахеальної інтубації, якщо стан пацієнта гостро погіршиться або не покращиться після короткого випробування (близько години). Пацієнти з гемодинамічною нестабільністю, поліорганною недостатністю або порушенням психічного стану не повинні отримувати НІВ. Останні публікації припускають, що нові системи НКВП та НІВ з герметичним інтерфейсом не створюють широкої дисперсії повітря, що видихається, і тому вони повинні бути пов'язані з низьким ризиком передавання інфекції через повітря.

Інтубацію повинен проводити навчений та досвідчений лікар із дотриманням повітряних заходів безпеки. У пацієнтів з ГРДС, особливо у маленьких дітей або тих, хто страждає на ожиріння, або вагітних, можуть спостерігатися швидкі втрати кислотно-основного балансу під час інтубації.

Критерії для переходу на штучну вентиляцію легень

Показаннями для інтубації та переводу на ШВЛ є рефрактерна до НІВ або НКВП гіпоксемія SpO_2 менше 85 %, порушення свідомості, психомоторне збудження, тахіпное більше 45 дихань за хвилину із залученням допоміжних м'язів вдиху.

Попередню оксигенацію 100 % FiO_2 протягом 5 хв проводять за допомогою маски для обличчя з мішком з резервуаром, клапанною маскою, НКВП або НІВ.

Швидка інтубація є доцільною після оцінки дихальних шляхів, яка не виявляє ознак утрудненої інтубації.

Механічну вентиляцію у дорослих пацієнтів із дихальною недостатністю слід здійснювати з використанням меншого об'єму вдиху: 4–8 мл/кг ідеальної маси тіла (PBW) та нижчий тиск вдиху (плато тиск < 30 см H₂O), ПТКВ 8–12 см водяного стовпчика. Початковий об'єм вдиху становить 6 мл/кг PBW; об'єм вдиху до 8 мл/кг PBW дозволений, якщо виникають небажані побічні ефекти (наприклад, дисинхронія, рН < 7,15). Гіперкапнія дозволена, якщо досягається мета рН 7,30–7,45.

Для забезпечення синхронізації з апаратом штучної вентиляції легень і досягнення цільових об'ємних показників може знадобитися застосування глибокої садації. Пацієнтам із вираженим ГРДС рекомендується вентиляція легень у положенні на животі протягом > 12 год на день, змінюючи положення тіла кожні 3–4 год. Застосування вентиляції у положенні на животі рекомендується для дорослих та дітей з тяжким ГРДС, але безпечно її виконання можливе виключно за наявності необхідних людських ресурсів та досвіду.

Для хворих на ГРДС без гіперфузії тканин використовується поміркована рестриктивна стратегія внутрішньовенних інфузій, головний ефект якої полягає у скороченні тривалості вентиляції.

У пацієнтів із помірним та тяжким ГРДС пропонується вищий РЕЕР замість нижчого РЕЕР. Титрування РЕЕР вимагає врахування переваг (зменшення ателектазів та поліпшення стану альвеол) проти ризиків (кінцеве перенапруження вдиху, що призводить до ураження легень та більш високого опору легневих судин). Титруванням РЕЕР на основі FiO₂, необхідного для підтримання SpO₂, слід проводити за доступними таблицями.

Моніторинг пацієнтів здійснюється з метою виявлення осіб, які реагують на первинне застосування вищого РЕЕР або іншого протоколу рекрутмент маневру, та пропонується припинити ці втручання у нереагуючих осіб.

У пацієнтів із середньотяжким ГРДС (PaO₂/FiO₂ < 150) нервово-м'язову блокаду шляхом безперервної інфузії не слід застосовувати рутинно. Постійна нервово-м'язова блокада може бути розглянута у пацієнтів з ГРДС у певних ситуаціях: виражена десинхронізація з респіратором, незважаючи на садацію, таким чином, що обмеження припливного обсягу не може бути надійно досягнуто; за рефрактерної гіпоксемії або гіперкапнії.

Уникайте відключення пацієнта від ШВЛ, що призводить до втрати РЕЕР та ателектазу. Використовуйте вбудовані катетери для відсмоктування секрету дихальних шляхів і затискання ендотрахеальної трубки, коли потрібно відключення (наприклад, переведення на транспортну вентиляцію).

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

Контроль початкового рівня знань

1. Найбільш частими етіологічними факторами хронічного обструктивного бронхіту (ХОБ) є всі, крім:
А. Фізичних. В. Хімічних. С. Інфекційних. Д. Алергічних. Є. Стресових.
2. Для виникнення загострення хронічного обструктивного бронхіту (ХОБ) має значення:
*А. Тютюновий дим під час паління.
В. Полютанти промислового походження.
С. Регулярне вживання алкоголю.
Д. Кліматично-погодні фактори.
Є. Інфекційні фактори.*
3. Провідним симптомом хронічного бронхіту з переважним ураженням слизової оболонки великих бронхів є:
*А. Сильний сухий кашель. Д. Біль у грудній клітці.
В. Кашель із мокротинням. Є. Біль у горлі.
С. Задишка.*
4. До клінічних проявів хронічного обструктивного бронхіту (ХОБ) відноситься все, крім:
*А. Кашлю.
В. Виділення незначної кількості мокротиння.
С. Задишки.
Д. Виділення мокротиння більше 200 мл.
Є. Дихальної недостатності.*
5. Головним симптомом хронічного бронхіту, що протікає з переважним ураженням слизової оболонки дрібних бронхів, є:
*А. Сильний надсадний сухий кашель. Д. Біль в грудній клітці.
В. Кашель із мокротинням. Є. Набряки нижніх кінцівок.
С. Задишка.*
6. Життєву ємність легень (ЖЄЛ) складає все перераховане, крім:
*А. Ємності вдиху. Д. Залишкового об'єму.
В. Резервного об'єму видиху. Є. Функціональної залишкової ємності легень.
С. Дихального об'єму.*
7. Атерними фізикальними ознаками у хворого з важким перебігом ХОЗЛ є всі, крім:
*А. Бочкоподібної грудної клітки. Д. Подовженого видиху.
В. Везикулярного дихання. Є. Дистанційних хрипів.
С. Послаблення дихальних шумів.*
8. Відхаркувальним лікарським засобом, що володіє також антисептичною властивістю, є:
*А. Трава термопсису. С. Мукалтин. Є. Ацетилцистеїн.
В. Бромгексин. Д. Трава чабрецю.*

9. При призначенні хворому на хронічний бронхіт антибактеріальних засобів під час вибору дози й методу введення варто враховувати:
- А. Характер мікрофлори трахеобронхіального секрету.*
 - В. Чутливість мікрофлори до хіміотерапевтичних препаратів.*
 - С. Переносимість препарату хворим.*
 - Д. Концентрацію вибраного засобу, яку необхідно створити в бронхіальному слизі.*
 - Є. Все перераховане.*
10. При хронічному обструктивному бронхіті (ХОБ) лікування хворого повинне проводитися:
- А. Безупинно.*
 - В. У період загострення захворювання.*
 - С. У період загострення захворювання й у вигляді профілактичних курсів.*
 - Д. Тільки амбулаторно.*
 - Є. Тільки стаціонарно.*

Контроль кінцевого рівня знань

1. Сухий кашель при ХОЗЛ обумовлений:
- А. Запаленням слизової оболонки великих бронхів.*
 - В. Запаленням слизової оболонки дрібних бронхів.*
 - С. Підвищеною чутливістю рефлексогенних зон слизової оболонки великих бронхів.*
 - Д. Гіпертрофією слизової оболонки бронхів.*
 - Є. Атрофією слизової оболонки бронхів.*
2. Для ХОБ характерні такі аускультативні дані:
- А. Вологі хрипи.*
 - В. Різде послаблення везикулярного дихання.*
 - С. Жорстке дихання й сухі свистячі хрипи.*
 - Д. Амфоричне дихання.*
 - Є. Подовжений вдих.*
3. При ХОЗЛ у мокротинні виявляють:
- А. Базофільні лейкоцити.*
 - В. Клітини бронхіального епітелію, лейкоцити.*
 - С. Макрофаги.*
 - Д. Атипові клітини.*
 - Є. Велику кількість еозинофілів.*
4. Ускладненнями ХОЗЛ є все перераховане, крім:
- А. Кровохаркання.*
 - В. Бронхопневмонії.*
 - С. Дихальної недостатності.*
 - Д. Спонтанного пневмотораксу й тромбоемболії.*
 - Є. Хронічного легеневого серця.*
5. Показанням до призначення кортикостероїдної терапії при ХОЗЛ є:
- А. Важкий клінічний перебіг захворювання.*
 - В. Нефективність лікування бронхоспазмолітичними засобами.*

С. Непереносимість бронхоспазмолітичних засобів.

Д. Наявність III–IV ступеня важкості.

Є. Все перераховане.

6. До засобу, що поліпшує відкашлювання мокротиння шляхом підвищення його плинності (зменшення прилипання) внаслідок стимуляції сурфактантної системи легень, відносять:

А. Трипсин.

С. Бромгексин.

Є. Геделікс.

В. Ацетилцистеїн.

Д. Мукалтин.

7. З якими лікарськими препаратами не можна сполучати відхаркувальні засоби?

А. Антибактеріальними.

С. Муколітиками.

Є. Деконгестантами.

В. Протикашльовими.

Д. Полівітамінами.

8. Ускладненням ХОБ є:

А. Хронічне легеневе серце.

Д. Медіастеніт.

В. Тромбоемболія легеневої артерії.

Є. Спонтанний пневмоторакс.

С. Емфізема.

9. Що відображає індекс Тіффно?

А. Загальну життєву ємність легень.

Д. Ефективність вентиляції легень.

В. Альвеолярну вентиляцію.

Є. Максимальне вживання кисню.

С. Стан бронхіальної прохідності.

10. Який з перерахованих препаратів є муколітиком?

А. Алулент.

В. Мукалтин.

С. Ефедрин.

Д. Кодеїн.

СИТУАЦІЙНІ ЗАДАЧІ

1. Хвора 35 р., маляр-штукатур. Діагноз: ХОЗЛ, фаза загострення. Супутнє захворювання – хронічний гастрит. На тлі проведеної терапії з'явився біль в епігастрії. З яким препаратом це може бути пов'язано?

А. Амброксол.

В. Лоратадин.

С. Бромгексин.

Д. Мукалтин.

Є. Лібексин.

2. Хворий чоловік 68 р. скаржиться на задишку, яка посилюється під час фізичного навантаження. Об'єктивно: температура тіла – 36,6 °С, ЧД – 24 за хвилину, пульс – 90 за хвилину, АТ – 125/85 мм рт. ст., «теплий» ціаноз, набрякання шийних вен під час вдиху та видиху. Набряки на нижніх кінцівках. Над легеньми вислуховується послаблене везикулярне дихання, розсіяні сухі хрипи. Тони серця послаблені, на верхівці та в точці Боткіна визначається систолічний шум. Печінка виступає на 5 см з-під краю реберної дуги. Асцит. На ЕКГ: $R_{v1} = 10$ мм, $S_{v6} = 11$ мм. Яка патологія найбільш імовірно могла призвести до розвитку захворювання?

А. Полікістоз легень.

С. Хронічний обструктивний бронхіт.

В. Бронхіальна астма.

Д. Хронічна тромбоемболія легеневої артерії.

Є. Ревматична аортальна недостатність.

3. Протягом 7 років хворого турбує регулярний кашель зранку з відходженням невеликої кількості мокротиння, задишка. Чоловік палить тривалий час близько 15 років та більше 10 років працює на підприємстві зі шкід-

ливими умовами праці в цеху з виготовлення сухих будівельних сумішей. Об'єктивно: ціаноз, збільшення тривалості видиху, сухі хрипи. Який найбільш імовірний діагноз?

- А. Хронічний обструктивний бронхіт. Д. Бронхоектатична хвороба.
В. Хронічний необструктивний бронхіт. Є. Бронхіальна астма.
С. Ідіопатичний фіброзивний альвеоліт.*

4. Пацієнтка 33 р. скаржиться на напади сухого кашлю, ядуху. Захворіла після перенесеного COVID-19 близько 2 років тому. Об'єктивно: ЧД – 16 за хвилину, пульс – 72 за хвилину, АТ – 130/85 мм рт. ст. Над легеньми перкуторно визначається ясний легеневий звук, вислуховуються розсіяні сухі хрипи. Для визначення зворотності бронхіальної обструкції необхідно провести пробу з:

- А. Сальбутамолом. С. Фізичним навантаженням. Є. Киснем.
В. Обзиданом. Д. Форсованим видихом.*

5. Хворий 58 р. доставлений до клініки зі скаргами на кашель з виділенням невеликої кількості мокротиння, задишку при фізичному навантаженні, підвищення температури до 37,1 °С. Вважає себе хворим близько 5 років. Об'єктивно: дифузний теплий ціаноз шкіри та слизових оболонок. При перкусії над легеньми коробковий звук. При аускультатії жорстке дихання, над усією поверхнею легень сухі хрипи на вдиху й видиху. Серце: права межа на 1 см назовні від середньоключичної лінії. Аускультативно тони серця звучні, ритмічні. Пульс – 76 уд/хв, АТ – 115/75 мм рт. ст. Живіт м'який, безболісний. Аналіз крові клінічний: ер – $4,8 \times 10^{12}/л$, лейкоц – $9,8 \times 10^9/л$, С – 75 %, Л – 13 %, М – 6 %. ШОЕ – 22 мм/год. ЕКГ: зубець Р у II та III відведеннях високий, перехідна зона у V грудному відведенні. ЖСЛ – 65 %, індекс Тіффно – 40 %. Рентгенограма: посилення легеневого малюнка, розширення коренів легень. Ваш діагноз?

- А. Гостра вогнищева пневмонія. Д. Гострий бронхіт.
В. Хронічна пневмонія у стадії загострення. Є. Бронхіальна астма.
С. Хронічний обструктивний бронхіт.*

6. Концентрація пилу на робочому місці машиніста екскаватора 37 р. перевищує МДР у 10 разів. Хворий працівник скаржиться на кашель – частіше сухий, деколи з незначним мокротинням. Кашель непокоїть чоловіка протягом 3–4 років. За медичною допомогою не звертався. Не палить. Об'єктивно: аускультативно – шорстке дихання, поодинокі сухі хрипи. Інші органи та системи без особливостей. Рентгенографія органів грудної клітки (Ro ОГК) – без вогнищевих та інфільтративних змін, легеневий малюнок збагачений. Загальний аналіз крові без патологічних відхилень від норми. Функція зовнішнього дихання: незначне порушення бронхіальної прохідності. Який попередній діагноз?

- А. Пневмококіоз II ст. С. Хронічний необструктивний бронхіт I ст.
В. Пиловий бронхіт. Д. Хронічний обструктивний бронхіт I ст.
Є. Хронічний бронхіт з бронхоектазами.*

7. Пацієнтка 27 р. скаржиться на постійний кашель із виділенням мокротиння, загальну слабкість, поганий апетит, підвищення температури тіла до 37,5 °С, що триває протягом 2 тиж. Об'єктивно: шкірні покриви бліді, ЧСС – 80 за хвилину, над легенями жорстке дихання, сухі та вологі хрипи. У аналізі крові: лейкоцити– 10×10^9 /л, ШОЕ – 1 мм/год. Із якого методу необхідно починати рентгенологічне обстеження в стаціонарі?

- А. Флюорографії. С. Рентгеноскопії. Є. Бронхографії.
В. Рентгенографії. Д. Томографії.*

8. Пацієнт 40 р. скаржиться на кашель переважно зранку, з виділенням мокротиння після кількох кашльових поштовхів, задишку під час фізичного навантаження протягом останніх 3 років. Погіршення настало після переохолодження. В анамнезі: пневмонія COVID-19. Об'єктивно: шорстке дихання з подовженим видихом, на фоні якого вислуховуються розсіяні тріскучі хрипи. На рентгенограмі ОГК – без вогнищевих та інфільтративних змін. Об'єм форсованого видиху (ОФВ) за секунду становить 70 %. Який клінічний діагноз можна поставити хворому?

- А. Бронхіальна астма. С. Хронічний обструктивний бронхіт.
В. Гострий бронхіт. Д. Хронічний необструктивний бронхіт.
Є. Бронхоектатична хвороба.*

9. Прохідник вугільної шахти, стаж роботи 10 років, скаржиться на задишку під час фізичного навантаження, кашель із незначною кількістю мокротиння, біль у грудній клітці. Об'єктивно: визначається помірний ціаноз губ. Над легенями перкуторно звук з коробковим відтінком, аускультативно дихання ослаблене, везикулярне, ЧД – 18 за хвилину. На рентгенограмі легеневої малюнок посилений, деформований, відзначаються дрібні вузликіві тіні розміром 2–4 мм у діаметрі переважно в середніх і нижніх ділянках легень. Які додаткові дані потрібні для встановлення професійного характеру захворювання?

- А. Бронхоскопія.
В. ЕКГ.
С. Загальний аналіз крові.
Д. Аналіз мокротиння на наявність мікобактерій туберкульозу.
Є. Санітарно-гігієнічна характеристика умов праці.*

10. Хвора 34 р. після сильного переохолодження відчула загальну слабкість, підвищену температуру тіла, з'явився кашель з мокротинням. Об'єктивно: обидві половини грудної клітки симетрично беруть участь у диханні, перкуторно над легенями – легеневий звук, аускультативно – жорстке дихання, вологі хрипи. З боку серця: тони посилені, акцент II тону над легеневою артерією. Який діагноз найбільш імовірний?

- А. Гострий бронхіт. Д. Рак легень.
В. Хронічний необструктивний бронхіт. Є. Туберкульоз.
С. Вогнищева пневмонія.*

ВІДПОВІДІ НА ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

Початковий рівень знань

1	2.	3	4	5	6	7	8	9	10
Є	Є	В	Д	С	Д	В	Д	Є	А

Кінцевий рівень знань

1	2..	3	4	5	6	7	8	9	10
С	С	В	Д	Є	С	В	А	С	В

Ситуаційні задачі

1	2.	3	4	5	6	7	8	9	10
Д	С	А	А	С	В	В	Д	Є	В

Контрольні питання

1. Дати визначення ХОЗЛ, ХОБ, ЕЛ та COVID-19.
2. Назвіть морфологічні зміни при ХОЗЛ.
3. Назвіть фактори ризику при ХОЗЛ.
4. Патогенез та патофізіологія при ХОЗЛ та COVID-19.
5. Етіопатогенез при ХОБ.
6. Етіопатогенез при ЕЛ.
7. Класифікація ХОЗЛ.
8. Клінічні прояви ХОЗЛ та COVID-19.
9. Ступені ЕЛ.
10. Фізикальні дані при ХОЗЛ та COVID-19.
11. Назвіть та дайте характеристику фенотипів пацієнтів на ХОЗЛ.
12. Додаткові дослідження при ХОЗЛ.
13. Рівні дослідження хворих на ХОЗЛ та COVID-19.
14. Діагностика ХОБ.
15. Діагностика ЕЛ.
16. Ускладнення ХОБ.
17. Диференційна діагностика ХОЗЛ.
18. Лікування хворих на ХОЗЛ та COVID-19.
19. Загострення ХОЗЛ та ведення хворих.
20. Лікування ЕЛ.
21. Реабілітація та профілактика пацієнтів з ХОЗЛ та COVID-19.

Практичні завдання

1. Провести курацію хворих на ХОЗЛ.
2. Оцінити стан хворого та результати фізикального обстеження.
3. Заповнити протокол курації хворого на ХОЗЛ.
4. Дати інтерпретацію отриманим лабораторним методам дослідження.
5. Дати інтерпретацію отриманим інструментальним методам дослідження.
6. Призначити лікування.

Протокол клінічного розбору хворого (єдина форма)

ПІБ пацієнта _____

Вік _____

Професія _____

Скарги хворого _____

Anamnesis morbi Вважає себе хворим з _____, коли вперше з'явилися

Останнє загострення з _____

Anamnesis morbi _____

Результати фізикального обстеження хворого:

Попередній діагноз:

План обстеження: _____

Результати додаткових методів дослідження:

Обґрунтування клінічного діагнозу:

Клінічний діагноз: _____

Основне захворювання _____

Супутне захворювання _____

Ускладнення _____

Лікування: 1. Режим _____ 2. Дієта _____

3. _____ 4. _____ 5. ...

ЛІТЕРАТУРА

Базова

1. Внутрішня медицина : poradnik лікарю загальної практики : навч. пос. / А. С. Свінцицький та ін. ; за ред. А. С. Свінцицького. Київ : ВСВ «Медицина», 2014. 1272 с.
2. Невідкладна медична допомога : навч. посібник / К. М. Амосова та ін. ; за ред. Ф. С. Глумчера, В. Ф. Москаленка. Київ : Медицина, 2006. 632 с.
3. Диференціальна діагностика основних синдромів при захворюваннях органів дихання та додаткові матеріали з фізіотерапії : навч. посіб. / за ред. Л. Д. Тодоріко. Чернівці : Медуніверситет, 2011. 320 с.
4. Клінічно-рентгенологічний атлас з діагностики захворювань легень / [Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів, В. П. Шаповалов, А. В. Бойко] ; за ред. Л. Д. Тодоріко. Чернівці : Медуніверситет, 2013. 342 с.
5. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія».
6. Наказ МОЗ України від 8 червня 2015 р. № 327. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги «Кашель у дорослих».
7. Наказ МОЗ України від 27 червня 2013 р. № 555 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень». Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічне обструктивне захворювання легень».
8. Наказ МОЗ України № 762 від 02.04.2020 Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/05/2020_762_nakaz_covid19_.pdf
9. Наказ МОЗ № 771 від 20.04.2021 Протокол надання реабілітаційної допомоги пацієнтам з коронавірусною хворобою (COVID-19) та реконвалесцентам. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_771_covid19_rehabilit.pdf.
10. Передерій В. Г., Ткач С. М. Основи внутрішньої медицини : в 3 т. Вінниця : Нова книга, 2009. Т. 1. 640 с.
11. Передерій В. Г., Ткач С. М. Основи внутрішньої медицини : в 3 т. Вінниця : Нова книга, 2009. Т. 2. 784 с.
12. Передерій В. Г., Ткач С. М. Основи внутрішньої медицини : в 3 т. Вінниця : Нова книга, 2010. Т. 3. 1006 с.
13. Практикум з внутрішньої медицини : навч. посіб. / К. М. Амосова та ін. Київ : Український медичний вісник, 2012. 416 с.
14. COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital. NICE guideline Published: 1 May 2020 (updated 9 October 2020) <https://www.nice.org.uk/guidance/ng173>
15. Infectious Diseases Society of America. Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 (updated, 12/2/2020). <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practiceguidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v3.5.1.pdf>
16. Anticoagulation management in COVID-19 positive patients BSTH consensus guideline https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID19_Anticoagulation_Management.pdf 25 November 2020

17. COVID-19 rapid guideline: reducing the risk of venous thromboembolism in over 16s with COVID-19 NICE guideline [NG186] Published date: 20 November 2020 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng186/resources/covid19-rapid-guideline-reducing-the-risk-ofvenous-thromboembolism-in-over-16s-with-covid19-pdf-66142025041093>

18. NIH. COVID-19 Treatment Guidelines (Last Updated: December 3, 2020) <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>

19. Therapeutics and COVID-19: living guideline WHO 20 November 2020 <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1316330/retrieve>

20. Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 (published on 03/12/2020) <https://app.magicapp.org/#/guideline/4671>

21. Corticosteroids for COVID-19 Living guidance 2 September 2020 WHO 2020 <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334125/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

22. COVID-19 rapid guideline: acute myocardial injury NICE guideline Published: 23 April 2020 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng171/resources/covid19-rapid-guideline-acute-myocardialinjury-pdf-66141956176837>

23. COVID-19 rapid guideline: vitamin D NICE guideline Published: 17 December 2020 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng187/resources/covid19-rapid-guideline-vitamin-d-pdf66142026720709>

24. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline Published: 18 December 2020 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-66142028400325>

25. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19, 25.03.2021. <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Qb5n/section/jb45gn>

Допоміжна

1. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). «Rolling Collaborative Review» of Covid-19 treatments. Convalescent Plasma Therapy for the treatment of Covid-19. Project ID: RCR01. <https://eunetha.eu/rcr01>

2. U.S. National Institutes of Health. The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Statement on the Use of Tocilizumab for the Treatment of COVID-19, 05.03.2021 <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-tocilizumab/>

Інформаційні ресурси

1. Сайт кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології ХНМУ <http://vnmed3.kharkiv.ua/>

2. Встановлене інформаційно-освітнє середовище Moodle на піддомен сайту <http://distance-training.vnmed3.kharkiv.ua>

Навчальне видання

**ХРОНІЧНЕ ОБСРУКТИВНЕ
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ (ХОЗЛ).
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ
КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19
У ХВОРИХ НА ХОЗЛ**

*Методичні вказівки
для самостійної роботи
здобувачів вищої медичної освіти 4-го курсу
з дисципліни «Внутрішня медицина»*

Видання 2-ге, перероблене та доповнене

Упорядники Журавльова Лариса Володимирівна
Цівенко Оксана Іванівна
Лахно Ольга Вікторівна
Кулікова Марія Вікторівна

Пивоваров Олександр Васильович

Відповідальна за випуск Л. В. Журавльова



Редактор Є. В. Рубцова
Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко
Комп'ютерний набір О. В. Пивоваров

Формат А5. Ум. друк. арк. 4,5. Зам. № 24-34386.

**Редакційно-видавничий відділ
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022
izdatknmurio@gmail.com**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008