

ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛОКАР

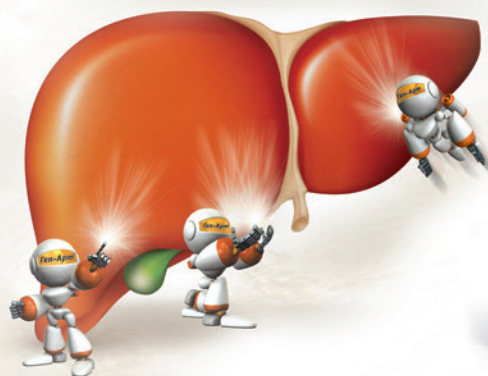


ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС 89839

Gen-Apm® — клітинна Ademetionine реставрація печінки³

АДЕМЕТІОНІН
клінічно
ефективний при:

Холестатичних захворюваннях печінки²
Алкогольний та неалкогольний хворобі печінки²
Медикаментозних та вірусних гепатитів²
Холестази вагітних¹
Депресивних синдромах¹



1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ген-Арт (HEP-ART). 2. Губергріц Н. Б. Адеметионин: от фармакологии к клинической эффективности. Клиническое применение и его перспективы на основе доказательной медицины / Н. Б. Губергріц, П. Г. Фоменко // Сучасна гастроентерологія. – 2017. – № 2. – С. 84-97. 3. S-Adenosyl-L-methionine (SAME): from the bench to the bedside-molecular basis of a pleiotrophic molecule, 7 Am J Clin Nutr 2002;76 (suppl):1151S-7S.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ген-Арт®

Склад: діюча речовина: адеметионін; 1 таблетка містить: адеметионін 1,4-бутандисульфат – 760,0 мг, (що відповідає катіону адеметионіну – 400 мг) **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Амінокислоти та їх похідні. Код АТХ A16A A02. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаз у вагітних; депресивні синдроми. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Застосування у період вагітності та годування груддю.

Побічні реакції. Найчастіше під час лікування адеметионіном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. Повний перелік побічних ефектів можна знайти в інструкції до медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів із прециротиною або циротичною стадією піванкіозу, які застосовують таблетки адеметионіну. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 4 таблетки і у блістері. По 5 блістерів у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П.** № UA/18365/01/01, від 12.10.2020 р. Наказ МОЗ України № 2313.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування лікарського засобу Ген-Арт®.

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

УКР/ПРОМО/03/2021/ГЕП/ДМ/001

Виробник: АТ «Фармак» | 04080 | м. Київ | вул. Кирилівська, 63
тел.: +38 (044) 239-19-40 | факс: +38 (044) 485 26 86 | e-mail: info@farmak.ua | веб-сайт: www.farmak.ua



АКЦЕНТОВАНА ТЕМА

Проблемні питання
терапії COVID-19

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Артропатії
при ендокринних
захворюваннях

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

TUMOR
правої нирки



№1, 2021

Декрістол[®]

НІМЕЦЬКИЙ
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
20 000 МО

Відтепер лише
1 капсула
на тиждень!*

Зручні правила прийому:

ПРОФІЛАКТИКА ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D*

1 капсула
на тиждень



(незалежно від початкового рівня
у період з листопада по квітень)



1 упаковка
на 5 місяців

ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D*

2 капсули
на тиждень



(протягом 6–12 тижнів)

потім

1 капсула
на тиждень



(протягом періоду до 6 місяців)



2 упаковки
для подолання
дефіциту

1 000 МО

2 000 МО

4 000 МО

5 600 МО

20 000 МО

* Інструкція для медичного застосування препарату Декрістол 20 000 МО. Круглі прозорі м'які капсули, по 20 капсул. Реєстраційне посвідчення № UA/17901/01/01, наказ МОЗ України № 269 від 06.02.2020 р. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «Мібе Україна». Склад: 1 капсула містить холекальциферолу 20,0 мкг, що відповідає 0,5 мкг або 20 000 МО, вітаміну D₃. Показання: Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком; як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання: Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціурія. Гіпервітаміноз D. Псевдогіпаратиреоз. Нефролітіаз. Ниркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100): Гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 06.02.2020 р. Категорія відпуску: За рецептом.

mib

Виробник: **mibe** GmbH Arzneimittel, Німеччина www.dekristol.com.ua
Представник в Україні: ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13
Тел./факс: (044) 254-39-36(38).

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР

ПРАКТИКУЮЩИЙ ВРАЧ
THE PRACTITIONER

Спеціалізоване видання для медичних
та фармацевтичних працівників

Журнал заснований у 2012 році
Свідоцтво про державну реєстрацію серія KB №18599-7399 Р від 18.01.2012 р.
ISSN 2413-5461

ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР

ТОМ 10, № 1 (36), 2021

Заснований у 2012 році

Періодичність виходу — 4 рази на рік

Реєстраційне свідоцтво
серія KB №18599-7399 P
від 18.01.2012 р.

Усі права стосовно опублікованих статей залишаються за редакцією. Відповідальність за достовірність, добір та викладення фактів у статтях несуть автори. Передрук можливий із посиланням на джерело. Правову відповідальність за розміщення, зміст, достовірність та графічне відтворення рекламно-інформаційних матеріалів про лікарські засоби чи пристрої несе виробник, дистриб'ютор або інша структура, яка надала відповідні матеріали. До друкування приймаються рецензовані наукові матеріали, які відповідають вимогам до публікації у виданні.

Підписано до друку 22.03.2021 р.

Формат 60х84 1/8. Друк офсетний.
Папір крейдяний. Наклад 13100 прим.

Видається за наукового сприяння
НМУ ім. О.О. Богомольця.
Рекомендовано до друку Вченою радою
стоматологічного факультету
НМУ ім. О.О. Богомольця.

Адреса редакції:

Кафедра внутрішніх хвороб
стоматологічного факультету
НМУ ім. О.О. Богомольця,
вул. В. Винниченка, 9, м. Київ, 04053.
Телефон: (044) 486-19-55 Факс: (044) 486-56-29
E-mail: dept.intern.med@gmail.com

Видавець:

ТОВ «Видавничий дім Медкнига»
вул. Кирилівська, 160, м. Київ, 04124

Адреса для листування:
а/с-18, м. Київ-108, 04108

zdovado@ukr.net

Тел.: (044) 587-81-07

Керівник проекту

О.П. Влас

(066) 785-11-56

Керівник відділу маркетингу

П.А. Сивківський

(066) 173-75-79

Випусковий редактор

Є.О. Скіндер

(093) 701-22-93

Відділ передплати

Т.О. Деркач

(093) 827-54-57

Верстка та дизайн

В.В. Макарович

www.plr.com.ua

www.medknyha.com.ua

В.О. ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

професор Катеренчук І.П.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Абрагамович О.О.	Маньковський Б.М.
Борисенко А.В.	Мельник В.С.
Венцківський Б.М.	Мойсеєнко В.О.
Гиріна О.М.	Напрєєнко О.К.
Голубовська О.А.	Пасєчніков С.П.
Дземан М.І.	Петренко В.І.
Долженко М.М.	Селюк М.М.
Жарінов О.Й.	Соколова Л.І.
Жебель В.М.	Степаненко В.І.
Журавльова Л.В.	Ткач С.М.
Заремба Є.Х.	Тяжка О.В.
Захараш М.П.	Хайтович М.В.
Колеснікова І.П.	Чешук В.Є.
Коломоєць М.Ю.	Чухрієнко Н.Д.
Крамарьов С.О.	Щербиніна М.Б.
Кужко М.М.	Яременко О.Б.

Відповідальний секретар: Свінцицький І.А.

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Біловол О.М.	Дегенгардт Ф.
Коваленко В.М.	(Німеччина)
Нетяженко В.З.	Макаревич А.Е. (Білорусь)
Пиріг Л.А.	Мусял Я. (Польща)
Синяченко О.В.	Рапопорт С.І. (Росія)
Чайковський Ю.Б.	Сорока М.Ф. (Білорусь)
Широбоков В.П.	Хоростовська-Винітко Й.
Кухаж Е. (Польща)	(Польща)

Журнал індексується
в наукометричних базах

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

Google
Scholar

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА
LIBRARY.RU

АКЦЕНТОВАНА ТЕМА: ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ТЕРАПІЇ COVID-19*Дзедман М.І., Родіонова І.О.*

Протоколи «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби» у реаліях першого року пандемії: погляд лікаря загальної практики та гематолога 5

Черська М.С., Кухарчук Х.М., Гайова О.А.

Можливості корекції постковідного синдрому в рутинній клінічній практиці..... 18

Родіонова І.О., Дзедман М.І.

Антитромботична терапія на перших етапах SARS-CoV-2 агресії — важливий чинник підвищення ефективності лікування COVID-19 24

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ*Власенко М.В., Паламарчук А.В., Прудіус П.Г.*

Вузлової форма зоба: анамнез, клінічна картина, діагностика (1-ше подання) 30

Скрипник Н.В., Рибчак Л.В., Чернявська І.В., Човганюк О.С., Романів Т.В., Власюк Т.І., Гудз І.В., Романів О.В., Моренко М.В.

Лімфома щитоподібної залози: диференціальна діагностика з вузловими захворюваннями щитоподібної залози (клінічний випадок) 42

Журавльова Л.В., Олійник М.О. Артропатії при ендокринних захворюваннях (лекція) 49**КАРДІОЛОГІЯ***Ханюков О.О., Смолянська О.В.* Сучасні світові тенденції лікування

хронічної серцевої недостатності: фокус на валсартан..... 57

НЕФРОЛОГІЯ*Заремба Є.Х., Заремба В.С., Рак Н.О., Вірна М.М., Нодь Л.М., Федчишин Д.Р.*

Тумор правої нирки (клінічний випадок)..... 62

КЛАСИКА МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ*Образцов В.П.* Щодо діагностики раку та горбковиці сліпої кишки 68**ПСИХОЛОГІЯ***Скрипніков А.М., Герасименко Л.О., Ісаков Р.І., Кидонь П.В.*

Лікар і пацієнт у діагностичному процесі (психологічні аспекти)..... 73

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ*Мойсеєнко В.О., Шостка І.П., Тарченко Н.В., Добрянський Д.В.*

Ніжинські нащадки Гіппократа в ХІХ та на початку ХХ сторіччя..... 78

МЕДИЧНІ ПОДІЇ..... 83

TABLE OF CONTENTS

HIGHLIGHTED TOPIC: PROBLEM ISSUES OF COVID-19 THERAPY

Dzeman M.I., Rodionova I.O.

«Medical assistance for the coronavirus disease treatment» protocols
in conditions of the pandemic first year 5

Cherska M.S., Kucharchuk Kh.M., Haiiova O.A.

Options for corrections of the post-COVID syndrome in routine clinical practice 18

Rodionova I.O., Dzeman M.I.

Antithrombotic therapy at the first stages of SARS-CoV-2 aggression as an important factor
of increasing the effectiveness of treatment of COVID-19: general practitioner
and hematologist point of view 24

ENDOCRINOLOGY

Vlasenko M.V., Palamarchuk A.V., Prudius P.G.

Nodular goiter: anamnesis, clinical picture, diagnosis (first part) 30

*Skrypnyk N.V., Rybchak L.V., Cherniavska I.V., Chovhaniuk O.S., Romaniv T.V.,
Vlasiuk T.I., Gudz I.V., Romaniv O.V., Morenko M.V.*

Thyroid lymphoma: differential diagnosis with nodular thyroid disease (clinical case) 42

Zhuravlyova L.V., Oliynyk M.O. Arthropathies in endocrine diseases (lecture)..... 49

CARDIOLOGY

Khanyukov O.O., Smolyanova O.V. Current global trends in the treatment
of chronic heart failure: a focus on valsartan 57

NEPHROLOGY

Zaremba E.H., Zaremba V.S., Rak N.O., Virna M.M., Nod L.M., Fedchyshyn D.R.

Tumor of the right kidney (clinical case) 62

CLASSICAL METHODS FOR THE DISEASE DIAGNOSIS

Obraztsov V.P. On the diagnosis of cancer and tuberculosis of the cecum 68

PSYCHOLOGY

Skrypnykov A.M., Gerasymenko L.O., Isakov R.I., Kydon P.V.

Physician and patient in the diagnostic process (psychological aspects)..... 73

HISTORY OF MEDICINE

Moyseyenko V.O., Shostka I.P., Tarchenko N.V., Dobryanskiy D.V.

Nizhyn descendants of Hippocrates in the 19th and early 20th centuries 78

MEDICAL EVENTS 83

ПРОТОКОЛИ «НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ» У РЕАЛІЯХ ПЕРШОГО РОКУ ПАНДЕМІЇ: ПОГЛЯД ЛІКАРЯ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ ТА ГЕМАТОЛОГА

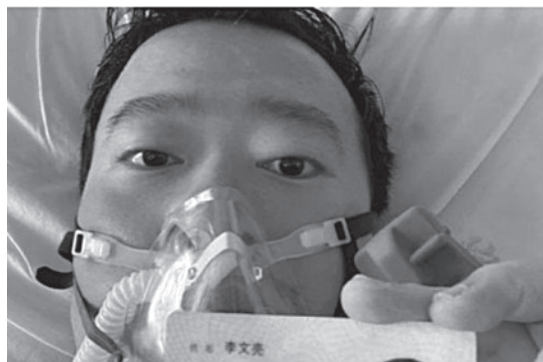
М.І. Дземан¹, І.О. Родіонова²

¹ Науково-виробничий центр
ТОВ «ЕРБІС», ПП «Лабораторія ЕРБІС»,
м. Київ

² ННЦ «Інститут біології та
медицини» Київського національного
університету імені Тараса Шевченка

Резюме. У статті з позиції лікаря загальної практики та гематолога викладено погляд на еволюцію змін українських протоколів «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби» та можливість їх удосконалення.
Ключові слова: пандемія COVID-2019, українські протоколи «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби», антикоагулянтна терапія, комплекс флавоноїдів трицину, апігеніну та лутеоліну, ацетилсаліцилова кислота.

Людство вже рік перебуває в стані пандемії, зумовленої вірусною інфекцією COVID-19¹. Динамічний розвиток ситуації із «вірусом, що викликає COVID-19», протягом усього 2020 року набував загрозливого та навіть драматичного характеру. А перше повідомлення про спалах неконтрольованої коронавірусної інфекції COVID-19 у далекому китайському місті Вухань приголомшило світ 31 грудня 2019 року [1, 2]. Тоді 34-річний китайський лікар Лі Веньлянь першим попередив громадськість про потенційно «схожу на коронавірус SARS» хворобу. Він стоїчно надавав медичну допомогу пацієнтам, заразився сам і помер [3]. Лі Веньлянь не злякався звинувачень адміністрації у «поширенні чуток» і «серйозному порушенні громадського порядку» та залишився вірним лікарському обов'язку до кінця. Самовідданість та звитяга 34-річного китайського лікаря Лі Веньлянь залишаться в нашій пам'яті назавжди. А людство, не зробивши належних та дієвих висновків з епідемічних спалахів SARS-інфекції протягом двох попередніх десятиріч², на межі XXI сторіччя постало перед



Лі Веньлянь помер у реанімації в п'ятницю, 7 лютого 2020 року, о 2:58 за місцевим часом (20:58 6 лютого за київським часом). Попередньо причиною смерті стала пневмонія, спричинена коронавірусом 2019 n-CoV [https://dt.ua/WORLD/kitay-oficiyno-pidtvverdiv-smert-likarya-yakiy-poperedzhav-pro-spalah-koronavirusu-337874_.html]

тоді китайські урядові посадові особи вчасно не поінформували Всесвітню організацію охорони здоров'я про різке зростання кількості інфікованих жителів. У результаті хвороба поширилася на інші країни, всього захворіло 8273 людини, із них 775 померло (летальність 9,6%). Згодом уряд КНР все ж офіційно вибачився за повільність, блокування інформації та невжиття заходів із боротьби з епідемією ТГРС. Із 2004 року не зареєстровано жодного нового випадку захворювання ТГРС, у зв'язку з чим це захворювання (а не вірус SARS-CoV, що його викликає) вважається ліквідованим. Та у 2015 році вже коронавірус MERS-CoV призвів до епідемії Близькосхідного респіраторного синдрому в Південній Кореї. За цього відомо, що поодинокі випадки інфікування MERS-CoV реєструвалися починаючи із 2012 року на території Аравійського півострова (Саудівська Аравія, Катар, Ємен, Об'єднані Арабські Емірати, Туніс, Єгипет). Згодом ураження MERS-CoV поширилось

¹ Контекст пандемії COVID-19 за українських реалій викладено в статті журналу «Практикуючий лікар» № 2 за 2020 рік: <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/591/507>

² У 2002-2003 роках у Китаї в провінції Гуандун було зафіксовано спалах атипової пневмонії, що був викликаний вірусом SARS-CoV. Виходячи із клінічного перебігу захворювання, йому було дано назву Тяжкого гострого респіраторного синдрому. Вважається, що джерелом SARS-CoV були цивети (рід хижих ссавців сімейства вівцевих), які заразилися від інфікованих кажанів. На жаль,

непростим та цілком загрозливим викликом вже пандемії коронавірусної інфекції. І коли (тільки згідно з офіційною статистикою) у 114 країнах SARS-CoV-2 було заражено 118 тисяч осіб, а з них 4300 померло, ВООЗ станом на 11 березня 2020 року оголосила у світі пандемію коронавірусу COVID-19 [4]. Кабінет Міністрів України, зважаючи на швидке поширення COVID-19 у світі, Постановою № 211 від 11 березня 2020 року «Про запобігання поширенню на території України коронавірусу COVID-19» з 12 березня також установив карантин [5].

Логіка таких рішень полягала в такому. За методикою, запропонованою британським епідеміологом Adam Kucharski в його монографії «Правила зараження: чому інфекції поширюються і чому припиняються» («The Rules of Contagion: Why Things Spread — and Why They Stop»), на величину індексу репродукції збудника (R) впливають тривалість інфекційного процесу, кількість контактів хворого та ймовірність передачі патогена. Остання потенційно залежить від стану колективного імунітету та специфіки шляхів передачі збудника. Оскільки про імунний захист проти SARS-CoV-2 в населення тоді взагалі не йшлося, то до уваги бралось тільки базове репродукційне число. А зважаючи, що про ефективне етіопатогенетичне лікування тоді не було жодних уявлень, то і реально вплинути на індекс репродукції патогена COVID-19 можна було тільки суворими протиепідемічними заходами. Відповідно, основним завданням на той час було недопущення формування епідеміологічних вогнищ із високим рівнем індексу репродуктивності вірусу SARS-CoV-2. Зрештою, це давало можливість виграти час для з'ясування ситуації. Залежно від регіональних особливостей поширення SARS-CoV-2 тоді індекс його репродукції визначався в дуже широких межах — від 1,4 до 5,7. Очевидно, справа в тому, що у вогнищах епідспалахів вірулентність SARS-CoV-2 суттєво зростала. Тож, зважаючи на те, що якщо R становитиме <1, то кількість інфікованих буде скорочуватися і було введено карантин. Протягом 2020 року карантинні обмеження в різних країнах мали динамічний характер — від локдауну до адаптивних обмежень. За смертності в 1,5-2% (щоправда, в окремих регіонах вона становила і 10-12%) зумовлені

на 26 країн світу (включаючи, зокрема, і Велику Британію, Францію, Німеччину, Італію, Грецію та Малайзію). Зрештою, на відміну від ГРП, у сьогоднішній продовжують щороку реєструвати (від одиниць до десятків) випадки цього викликаного MERS-CoV тяжкого захворювання. І те, що всі подальші випадки Близькосхідного респіраторного синдрому маємо на Аравійському півострові, залишає підозру на ендемічний характер цієї хвороби. Тож на кінець 2019 — початок 2020 року у світі всього зареєстровано від 2494 до 2506 випадків БРС, від яких померли від 862 до 912 осіб (летальність — більше 35%). І ось, насамкінець у грудні 2019 року в Китаї почався спалах атипової пневмонії, що викликаний вже нововиявленим вірусом 2019-nCoV. Інфікування ним дуже швидко поширилося на інші країни і призвело до пандемії COVID-19.

SARS-CoV-2 економічні втрати чим далі стають загрозливішими, а ситуація на тлі його мутаційних змін, на жаль, є непрогнозованою. Набувши надважливого медико-соціального значення, пандемія коронавірусу COVID-19 протягом усього 2020 року призвела до глибинних змін суспільної свідомості в планетарному масштабі та суттєво пришвидшила організаційну трансформацію нашого громадського життя.

Водночас перебіг подій переконливо засвідчив, що карантинні адміністративні та медико-санітарні заходи, суттєво знижуючи поширеність і рівень захворюваності, все ж неспроможні припинити пандемію COVID-19. Популізм влади, непрофесійність та корупційна складова тут багато в чому стали чи не визначальними. І це стосується не тільки української дійсності [6]. Так, у світовій історії зловіщим хрестоматійним прикладом назажди залишається рішення очолюваної Дональдом Трампом американської адміністрації США про вихід із Паризької кліматичної угоди та припинення участі у фінансуванні ВООЗ. Ці рішення відіграли свою важливу роль у поразці популістів вже на чергових виборах. Закономірно, що в демократичній країні чи не першим рішенням новообраного президента стало відновлення участі США в цих надважливих міжнародних інституціях.

Водночас світова науково-медична спільнота весь 2020 рік напружено працювала над пошуком дійових підходів до подолання загрозливих викликів пандемії коронавірусу COVID-19. Результатом таких намагань стали розробка комплексу протиепідеміологічних заходів, низки «Протоколів надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби», розробка вакцин та здійснення вакцинації. Проте запровадження карантинних заходів виявилось здатним тільки обмежити критичну кількість уражених коронавірусом COVID-19, а про ефективність здійснюваної вже в Євросоюзі, США, Великобританії, Ізраїлі, ОАЕ та інших країнах вакцинації зможемо зробити висновок наприкінці 2021 року. До того ж спостерігається безперевна мутація та генерація нових штамів SARS-CoV-2 [7, 8]. Вважається, що тут важливими є трансформація N501Y із замінами аспарагіну (N) та тирозину (Y) в амінокислотному положенні 501 у середині рецептор-зв'язувального домену «шипованого» глікопротеїну, який і є необхідним для з'єднання з АПФ2 клітин людини. Нині лікування COVID-19 захворювання та реабілітація пацієнтів із постковідним синдромом (синоніми — Long Covid, хронічний синдром COVID, синдром далекобійника) за відсутності препарату прямої дії щодо SARS-CoV-2 залишаються для практичної медицини надпроблемою, яка набула критичного медико-соціального значення. Тож за рік пандемії маємо низку міжнародних (The First Affiliated Hospital,

Zhejiang University School of Medicine, Китай; Center of Evidence-Based Medicine, Oxford, UK; King's College Hospital, London, UK; Beth Israel Deaconess Medical Center; Harvard Medical School, Boston, USA; SickKids Hospital, Toronto, Canada; WHO. Q&A: Dexamethasone and COVID-19. Geneva: 2020 та багато інших), а також вітчизняних узгоджень (стандарти медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)», протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» із багаторазовими змінами і доповненнями численних наказів Міністерства охорони здоров'я України (від 28 березня 2020 року № 722 та від 02 квітня 2020 року № 762 в редакціях від 9 квітня 2020 року № 827, від 10 квітня 2020 року № 852, від 23 квітня 2020 року № 953, від 24 квітня 2020 року № 961, від 30 квітня 2020 року № 994, від 12 травня 2020 року № 1109, від 20 травня 2020 року № 1227, від 16 червня 2020 року № 1411, від 17 вересня 2020 року № 2122, від 27 жовтня 2020 року № 2438, від 9 листопада 2020 року № 2557, від 10 грудня 2020 року № 2869, від 31.12.2020 № 3094, від 7 січня 2021 року № 10). Зазначимо, що на підставі ретельно врахованого й систематизованого світового та власного досвіду авторським колективом протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», «Стандартів медичної допомоги «COVID-19» та «Посібника з профілактики та лікування COVID-19» національні рекомендації щодо боротьби із пандемією коронавірусу SARS-CoV-2 постійно оптимізуються.

Аналіз еволюції протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», починаючи від затвердженого наказом МОЗ України від 02 квітня 2020 року № 762 в редакціях зі змінами та доповненнями, внесеними наказами від 10 квітня 2020 року № 852, 21.07.2020 № 1653, 17.09.2020 № 2116, 11.11.2020 № 2583, 20.11.2020 № 2693 та 31.12.2020 № 3094, засвідчує таке. Початково процес лікування пацієнтів із COVID-19 визначався суто як «реалізація порядку призначення та застосування лікарських засобів для лікування груп пацієнтів із підтвердженою коронавірусною хворобою (COVID-19) при середньотяжкому, тяжкому, критичному перебігу» [9]. Рекомендації щодо лікування пацієнтів із легким перебігом були відсутніми. Зрештою і настановою ВООЗ щодо COVID-19 від 13.03.2020 [10] тоді чітко визначалось: «Пацієнти з легкою формою хвороби не потребують лікарського втручання; але для стримування передачі вірусу необхідна їх ізоляція, яка залежить від національної стратегії та ресурсів». Відтак рекомендувалось надавати їм тільки «поради щодо симптоматичного лікування, як-то антипіретики при гарячці». Але вже в редакції

протоколу, затвердженого наказом № 2116 від 17.09.2020 року, за підтвердженого в пацієнта COVID-19 легкого-помірного перебігу при лихоманці та болю рекомендується конкретніше симптоматичне лікування жарознижувальними засобами (парацетамол та ібупрофен), адекватне харчування та відповідна регідратація [11]. Також зауважимо, що, починаючи із квітневих протоколів, в «Основній частині» конкретно визначено порядок застосування в терапії COVID-19 лікарських препаратів, зазначено протипоказання до їх застосування та алгоритм моніторингу можливих ускладнень. Щодо цього особливе значення відведено медикаментозним засобам із передбачуваним можливим етіопатогенетичним спрямуванням — гідроксихлорохіну, хлорохіну, фавіпіравіру, лопінавіру/ритонавіру, тоцилізумабу та ремдисивіру. У вересневій редакції протоколу вже вперше є рекомендації щодо призначення для пацієнтів із підтвердженням COVID-19 низькомолекулярних гепаринів (цікаво, що навіть і в амбулаторних умовах при середньому ступені тяжкості). Утім, у протоколі «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженого наказом МОЗ України від 11.11.2020 № 2583 [13] та від 31.12.2020 № 3094 [14], застосовувати низькомолекулярні гепарини (НМГ) рекомендовано все ж на стаціонарному етапі лікування, а в амбулаторних умовах допускається їх застосування тільки за умови попередніх показань для терапевтичної антикоагулянтної терапії чи необхідності продовжувати таку після виписки із закладу охорони здоров'я. У листопадовому та грудневому протоколах вже відсутні рекомендації щодо застосування в лікуванні коронавірусної хвороби COVID-19 гідроксихлорохіну, але вже є рекомендації щодо використання реконвалесцентної плазми, яка містить нейтралізуючі антитіла класу IgG проти SARS-CoV-2 у високих титрах. В останньому грудневому протоколі є рекомендації щодо застосування 10% імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення в складі комплексної терапії дорослих пацієнтів із тяжкою SARS-CoV-2/COVID-19 пневмонією. Фармекономічні розрахунки показують, що тільки медикаментозне забезпечення лікування пацієнтів на стаціонарному етапі за середнього ступеня тяжкості складає 10-20 тисяч гривень, а тяжкого та критичного перебігу зростає до 100-150 тисяч.

Загалом у протоколі «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженого наказом МОЗ України від 31.12.2020 № 3094 [14], за відсутності препарату прямої коронавірусної дії маємо чіткі рекомендації щодо ефективної патогенетичної та симптоматичної терапії (див. табл.). Але, як бачимо, належна ефективність етіотропної терапії так і залишилась невирішеною проблемою. І це

надскладна проблема. Із зрозумілих причин до-казова база щодо коронавірусної SARS-CoV-2 пато-логії взагалі відсутня, і світ тільки йде по шляху на-копичення даних про неї. Тут пригадаємо, що для створення препарату прямої дії щодо РНК-вірусу збудника HCV-гепатиту потрібно було чверть сто-ліття. На жаль, за наявності можливостей, які да-ють рекомендації ВООЗ [10], тимчасово проводити в період пандемії випробовування лікарських за-собів згідно з положеннями Monitored Emergency

Use of Unregistered Interventions Framework (MEURI) очільники МОЗ так і не змогли, не-зважаючи на неодноразові пропозиції медичної та наукової спільноти організувати хоча б обме-жені пілотні дослідження вітчизняних препара-тів із противірусною дією «Протефлазид®» [15] та «Флаовір®» [16].

Окрім образливої медійної кампанії та штрафу за недобросовісну конкуренцію Антимонополь-ного комітету (між іншим, 18 грудня 2020 року

Таблиця. Лікування дорослих пацієнтів

Ступінь тяжкості	Лікування
COVID-19: легкий ступінь тяжкості (відсутність утруднень дихання)	Амбулаторне лікування: - Надати пацієнту інформацію щодо повноцінного харчування та відповідної регідrataції. - Симптоматичне лікування із застосуванням жарознижувальних засобів (парацетамол, ібупрофен тощо) при лихоманці та болю. Застереження: парацетамол приймати не більше 1 г на прийом і не більше 3 г на добу. Уникати використання високих доз ібупрофену (≥ 2400 мг на добу) у пацієнтів із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю (II-III функціональний клас за критеріями NYHA), діагностованою ішемічною хворобою серця, захворюванням периферичних артерій та/або цереброваскулярними захворюваннями, хронічною хворобою нирок III-V стадій. При застосуванні ібупрофену в низьких дозах (до 1200 мг на добу) не спостерігається збільшення ризику серцево-судинних тромботичних подій.
Підтверджений COVID-19: середній ступінь тяжкості	Амбулаторне лікування: - Надати пацієнту інформацію щодо повноцінного харчування та відповідної регідrataції. - Симптоматичне лікування із застосуванням жарознижувальних засобів (парацетамол, ібупрофен тощо) при лихоманці та болю. Застереження: парацетамол приймати не більше 1 г на прийом і не більше 3 г на добу. Уникати використання високих доз ібупрофену (≥ 2400 мг на добу) у пацієнтів із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю (II-III функціональний клас за критеріями NYHA), діагностованою ішемічною хворобою серця, захворюванням периферичних артерій та/або цереброваскулярними захворюваннями, хронічною хворобою нирок III-V стадій. При застосуванні ібупрофену в низьких дозах (до 1200 мг на добу) не спостерігається збільшення ризику серцево-судинних тромботичних подій. - Не використовуйте кортикостероїди для лікування COVID-19 у пацієнтів, які не потребують кисневої підтримки. - Протимікробні засоби протипоказані та призначаються виключно за наявності лабораторно підтвердженої супутньої бактеріальної інфекції або при обґрунтованій підозрі на неї. - При утрудненні дихання рекомендовано перебувати в положенні лежачи на животі, оскільки це допомагає розкрити альвеоли, що спалися, та підвищити рівень кисню в крові. Стационарне лікування: Призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ), якщо це не протипоказано (детальніше — див. пункт 2 частини III). Варіанти додаткової терапії (за клінічними показаннями): - розгляньте ремдесивір для пацієнтів, що належать до груп ризику прогресування до важкого або критичного перебігу захворювання та мають ознаки пневмонії. Ризик прогресування до важкого або критичного перебігу захворювання мають пацієнти, що належать до групи ризику: вік > 65 років та наявність тяжких супутніх патологій у стадії декомпенсації — декомпенсований цукровий діабет, тяжка хронічна патологія дихальної та серцево-судинної систем, імуносупресивні стани, ниркова недостатність. Ремдесивір найкраще призначати в перші 5 днів від появи перших симптомів захворювання, але можливо в будь-який термін за наявності клінічних показань. У перший день — навантажувальна доза 200 мг один раз на добу (в/в протягом 30-120 хв), з другого дня — підтримувальна доза 100 мг один раз на добу (в/в протягом 30-120 хв). Тривалість лікування — 5 днів. Застереження: Рекомендовано ретельний моніторинг токсичності ремдесивіру або зменшеної ефективності супутнього препарату. Перед початком та щодня протягом застосування ремдесивіру в дорослих пацієнтів рекомендовано визначати розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (eGFR). Ремдесивір не слід застосовувати пацієнтам із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (eGFR) < 30 мл/хв/1,73 м². Перед початком та щодня протягом застосування ремдесивіру в дорослих пацієнтів рекомендовано визначати розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (eGFR). До початку прийому ремдесивіру кожному пацієнту необхідно провести дослідження функціонального стану печінки та відстежувати його протягом усього періоду лікування. Ремдесивір слід застосовувати пацієнтам із порушеннями функцій печінки лише в тих випадках, коли потенційна користь перевищує потенційний ризик. Ремдесивір не слід застосовувати пацієнтам, у яких рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) у крові більше ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми. Слід припинити застосування ремдесивіру пацієнтами, у яких: - АЛТ більше ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми внаслідок лікування ремдесивіром. Прийом можна відновити, коли АЛТ менше ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми. - АБО підвищення рівня АЛТ супроводжується ознаками або симптомами запалення печінки або підвищенням кон'югованого білірубину, лужної фосфатази або міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Не дозволено застосування ремдесивіру поза межами стаціонару.

Ступінь тяжкості	Лікування
	2) розгляньте фавіпіравір у перший день — навантажувальна доза по 1600 мг 2 рази на добу, надалі — по 600 мг 2 рази на добу. Фавіпіравір рекомендовано призначати в перші 5 днів від появи перших симптомів захворювання за даними епідеміологічного спостереження. Тривалість лікування — 5-14 днів. Застереження: Фавіпіравір має тератогенну дію на плід, тому він протипоказаний при вагітності. Його не можна використовувати також при лактації та гіперчутливості до компонентів, які входять до складу цього лікарського засобу. Препарат заборонений для застосування жінкам і чоловіками без застосування засобів контрацепції. Рекомендується застосовувати надійні засоби контрацепції щонайменше 7 днів після останнього прийому препарату.
Підтверджені COVID-19: тяжкий перебіг захворювання ≥ 1 з такого: частота дихання ≥ 30/хв (дорослі); ≥ 40/хв (діти <5). Насичення киснем крові $\leq 92\%$; співвідношення $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$. Інфільтрати в легенях $> 50\%$ легеневого поля, частота дихання ≥ 30/хв (дорослі); ≥ 40/хв (діти <5). Насичення киснем крові $\leq 93-94\%$; співвідношення $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$. Інфільтрати в легенях $> 50\%$ легеневого поля	1. Оптимальна підтримувальна терапія в лікарняній палаті (або відділенні/палаті інтенсивної терапії). 2. Киснева підтримка. 3. Системні кортикостероїди перорально або внутрішньовенно. Може застосовуватися дексаметазон або інші кортикостероїди, такі як гідрокортизон, метилпреднізолон. Доза дексаметазону 6 мг один раз/добу є еквівалентною (з точки зору глюкокортикоїдного ефекту) 32 мг метилпреднізолону (8 мг кожні 6 годин або 16 мг кожні 12 годин) або 150 мг гідрокортизону (50 мг кожні 8 годин). Тривалість лікування — до 7-10 днів (або до виписки із закладу охорони здоров'я, якщо це відбудеться раніше). Застереження: контролюйте рівень глюкози, незалежно від того, чи відомо, що в пацієнта цукровий діабет. 4. Призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ), якщо це не протипоказано (детальніше — див. пункт 2 частини III). 5. За умови приєднання бактеріальної флори ретельно розгляньте застосування протимікробних або протигрибкових засобів відповідно до локальної епідеміології (детальніше — див. пункт 4 частини III). Варіанти додаткової терапії (за клінічними показаннями): 1) розгляньте ремдесивір Ремдесивір найкраще призначати в перші 5 днів від появи перших симптомів захворювання, але можливо в будь-який термін за наявності клінічних показань. У перший день — навантажувальна доза 200 мг один раз на добу (в/в протягом 30-120 хв), з другого дня — підтримувальна доза 100 мг один раз на добу (в/в протягом 30-120 хв). Тривалість лікування: 5 днів для пацієнтів, які не потребують штучної вентиляції легень (ШВЛ) або екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО). За відсутності ефекту або якщо пацієнт перебуває на штучній вентиляції легень (ШВЛ) чи екстракорпоральній мембранній оксигенації (ЕКМО) — курс лікування становить 10 днів. Застереження: рекомендовано ретельний моніторинг токсичності ремдесивіру або зменшеної ефективності супутнього препарату. Перед початком та щодня протягом застосування ремдесивіру в дорослих пацієнтів рекомендовано визначати розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (eGFR). Ремдесивір не слід застосовувати пацієнтам із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (eGFR) < 30 мл/хв/1,73 м². До початку прийому ремдесивіру кожному пацієнту необхідно провести дослідження функціонального стану печінки та відстежувати його протягом усього періоду лікування. Ремдесивір слід застосовувати пацієнтам із порушеннями функцій печінки лише в тих випадках, коли потенційна користь перевищує потенційний ризик. Ремдесивір не слід застосовувати пацієнтам, у яких рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) у крові більше ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми. Слід припинити застосування ремдесивіру пацієнтами, у яких: АЛТ більше ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми внаслідок лікування ремдесивіром. Прийом можна відновити, коли АЛТ менше ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми. АБО підвищення рівня АЛТ супроводжується ознаками або симптомами запалення печінки або підвищенням кон'югованого білірубіну, лужної фосфатази або міжнародного нормалізованого відношення (МНВ); 2) розгляньте 10% імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення в складі комплексної терапії дорослих пацієнтів із тяжкою пневмонією, яка викликана коронавірусною інфекцією SARS-CoV-2/COVID-19. У хворих із тяжким перебігом захворювання, що супроводжується наростанням явищ 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). Кратність інфузій та швидкість введення визначаються лікарем залежно від стану пацієнта. Добова доза може бути скоригована з міркувань неперевищення максимального добового об'єму інфузійної терапії. Обов'язковим є контроль стану системи згортання крові та діурезу, особливо в пацієнтів із надлишковою масою тіла. Застереження: унаслідок лікування препаратами імуноглобуліну може виникнути тромбоз. Фактори ризику: ожиріння, атеросклероз в анамнезі, порушення серцевого викиду, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет із наявністю в анамнезі захворювання судин і випадків тромбозу, пацієнти з набуту 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. Тромбоз також може виникнути навіть у разі відсутності відомих факторів ризику. Слід здійснити загальну оцінку в'язкості крові в пацієнтів із ризиком підвищеної в'язкості, включаючи пов'язану з криоглобулінами, хіломікронемією голодування/помітно високим рівнем тригліцеролів (тригліцеридів) або моноклональною гамопатією. Для пацієнтів із ризиком виникнення тромбозу практикується введення препаратів імуноглобуліну в мінімальних дозах та з мінімальною швидкістю інфузії. Перед застосуванням препарату слід переконатися в належному рівні гідратації пацієнта. У пацієнтів із ризиком виникнення підвищеної в'язкості слід здійснювати контроль симптомів тромбозу та оцінку в'язкості крові; 3) розгляньте тоцилізумаб Найбільший ефект від введення тоцилізумабу очікується у хворих до 60 років, що мають гарячку 38°C та вище, швидко тенденцію до зниження сатурації й підвищений рівень С-реактивного білка в 5 разів та вище. 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).

Ступінь тяжкості	Лікування
	Введення тоцилізумабу хворим більш старшої вікової групи, без суттєвого підвищення температури тіла (до 37,5°C), з абсолютним рівнем лімфоцитів $0,5 \times 10^9/\text{л}$ та нижче, на момент введення повинно здійснюватися з ретельною оцінкою користь/шкода. Показання до призначення тоцилізумабу: 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 ІЛ-6 та поганим результатом у пацієнтів із тяжкою інфекцією COVID-19. Якщо визначити рівні ІЛ-6 неможливо, розглянути введення тоцилізумабу у хворих із прогресуючим тяжким перебігом захворювання та зростаючими показниками С-реактивного білка. Протипоказання до призначення тоцилізумабу: АСТ/АЛТ більше ніж у 5 разів вище за норму; 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, піодерміт, негативна відповідь на імуносупресивну терапію. Тоцилізумаб 4-8 мг/кг (рекомендована доза 400 мг), введення дози впродовж 1 години на 100 мл 0,9% фізіологічного розчину. У разі відсутності відповіді на терапію повторна доза може бути введена через 12 год. Максимальна курсова доза — 2 введення (800 мг). Тоцилізумаб не рекомендовано вводити більше ніж 2 рази. Протипоказання відповідно до інструкції для медичного застосування тоцилізумабу.
Підтверджений COVID-19: критичний перебіг захворювання ≥ 1 з такого: гострий респіраторний дистрес-синдром; сепсис; змінена свідомість; поліорганна недостатність.	- Оптимальна підтримувальна терапія у відділенні/палаті інтенсивної терапії. - Механічна вентиляція легень. - Призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ), якщо це не протипоказано (детальніше — див. пункт 2 частини III). - Системні кортикостероїди внутрішньовенно. Може застосовуватися дексаметазон або інші кортикостероїди, такі як гідрокортизон, метилпреднізолон. Доза дексаметазону 6 мг один раз/добу є еквівалентною (з точки зору глюкокортикоїдного ефекту) 32 мг метилпреднізолону (8 мг кожні 6 годин або 16 мг кожні 12 годин) або 150 мг гідрокортизону (50 мг кожні 8 годин). Тривалість лікування — до 7-10 днів. Застереження: контролюйте рівень глюкози, незалежно від того, чи відомо, що в пацієнта цукровий діабет. - Спеціальна профілактика та лікування гострого респіраторного дистрес-синдрому (детальніше — див. пункт 5 частини III). - Запобігання подальшому фіброзу легень. - за умови приєднання бактеріальної флори ретельно розгляньте застосування протимікробних або протигрибкових засобів відповідно до локальної епідеміології (детальніше — див. пункт 4 частини III). Відстеження вторинних бактеріальних та опортуністичних інфекцій (<i>Aspergillus</i>). Варіанти додаткової терапії (за клінічними показаннями): Розгляньте 10% імуноглобулін людини нормального для внутрішньовенного введення в складі комплексної терапії дорослих пацієнтів із тяжкою пневмонією, яка викликана коронавірусною інфекцією SARS-CoV-2/COVID-19. - У хворих із критичним перебігом захворювання, що супроводжується наростанням явищ 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 (курсва доза — 1,6-2,0 г/кг ідеальної маси тіла). Кратність інфузій та швидкість введення визначаються лікарем залежно від стану пацієнта. Добова доза може бути скоригована з міркувань неперевищення максимального добового об'єму інфузійної терапії. Обов'язковим є контроль стану системи згортання крові та діурезу, особливо в пацієнтів із надлишковою масою тіла. Застереження: Унаслідок лікування препаратами імуноглобуліну може виникнути тромбоз. Фактори ризику: ожиріння, атеросклероз в анамнезі, порушення серцевого викиду, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет із наявністю в анамнезі захворювання судин і випадків тромбозу, пацієнти з набутотою 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. Тромбоз також може виникнути навіть у разі відсутності відомих факторів ризику. Слід здійснити загальну оцінку в'язкості крові в пацієнтів із ризиком підвищеної в'язкості, включаючи пов'язану з криоглобулінамі, хіломікронемією голодування/помітно високим рівнем тригліцеролів (тригліцеридів) або моноклональною гамопатією. Для пацієнтів із ризиком виникнення тромбозу практикується введення препаратів імуноглобуліну в мінімальних дозах та з мінімальною швидкістю інфузії. Перед застосуванням препарату слід переконаватися в належному рівні гідратації пацієнта. У пацієнтів із ризиком виникнення підвищеної в'язкості слід здійснювати контроль симптомів тромбозу та оцінку в'язкості крові.

скасованого рішенням Господарського суду м. Києва [17]), ці новітні вітчизняні розробки жодної «державної підтримки» так і не отримали. А можна було провести хоча б за кошти накладеного штрафу принаймні пілотні клінічні дослідження! Адже в основі «Протефлазиду®» та «Флавовіру» унікальні флавоноїди у вигляді комплексів трицину, апігеніну та лютеоліну, які мають виражену противірусну дію [18-20]. Згідно з літературними даними відомо, що флаваноїд трицин є ефективним середником проти вірусу грипу, цитомегаловірусу і вірусу простого герпесу (Пат. Японії Р 2010-254649 А, Публ. 11.11.2010 р.; Пат. Японії

Р 2006-265248 А, Публ. 05.10.2006 р.). Хімічно чисті аглікони трицину та його сполук в поєднанні зі сполуками апігеніну і/або лютеоліну можна отримати з рослинної сировини, і їх противірусна дія є загальною порівнюваною із синтезованими аналогами. Зокрема, встановлено, що концентрація трицину, яка пригнічує на 50% розвиток цитомегаловірусної інфекції на клітинному рівні, становить понад 0,42 мкМ (або 0,139 мкг/мл) [19], а антивірусна дія синтетичного трицину щодо вірусу грипу А (H1N1) настає за концентрацій, рівних та більших 3,3 мкМ (або 1,09 мкг/мл) [20]. Основою для протоколу пілотних досліджень міг стати «Локальний протокол

надання медичної допомоги хворим на COVID-19» ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» [21]. У ньому рекомендується застосовувати вітчизняний протівірусний препарат «Протефлазид®», вже починаючи із субклінічної та легкої форми, перорально по 20 крапель 3 рази на день до 28 діб. У міру наростання важкості COVID-19 дозування «Протефлазиду®» у його комплексній терапії може суттєво збільшуватися і застосовуватись як перорально, так і в небулайзерних інгаляціях та мікроклізмах. Ці рекомендації ґрунтуються на багаторічному клінічному досвіді успішного застосування (із 2001 року) вітчизняного лікарського препарату «Протефлазид®» та результатах, здійснених у ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» (ДУ ІЕІХ НАМНУ), експериментальних досліджень. У Лабораторії експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій цього наукового закладу під керівництвом професора С.Л. Рибалко виявлено виражену здатність біологічно активних субстанцій препарату «Протефлазид®» інгібувати головну протеазу коронавірусу 2019-nCoV [22]. Проведені останнім часом вже і за кордоном (у Німеччині, Іспанії та США) дослідження переконливо засвідчили потенційно високу специфічну протівірусну активність діючої речовини препарату «Протефлазид®» на коронавіруси людей (сезонний HCoV 229E та пандемічний SARS-CoV-2) і тварин (TGS — трансмісивний гастроентерит свиней) [23–25]. За цього зазначимо, що за середнього ступіня тяжкості та тяжкого перебігу COVID-19 захворювання на стаціонарному етапі лікування все ж рекомендується застосовувати препарати ремдесивір та фавіпіравір із певною етіотропною дією. Їх застосування на амбулаторному етапі є не можливим із-за низки протипоказань та можливих серйозних ускладнень. Окрім того, фармакономічні розрахунки показують, що їх застосування є дороговартісним і складає від 5 до 22 тисяч гривень на курс лікування.

В останній редакції протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженого наказом МОЗ України від 31.12.2020 № 3094, вже гармонійно враховано можливості комплексного симптоматичного та патогенетичного впливів, алгоритм ранньої підтримувальної терапії за наявності тяжкої гострої респіраторної інфекції, протимікробної терапії бактеріальної коінфекції, гострого респіраторного дистрес-синдрому і гіпоксемічної дихальної недостатності, сепсису та септичного шоку, мультисистемного запального синдрому при COVID-19. У пункті 2 «Основної частини» цього протоколу визначено надважливе значення здійснення антикоагулянтної терапії. Він так і називається «Антикоагулянтна терапія в пацієнтів з COVID-19» і займає 10 сторінок

протоколу (що становить його 5 частину). Говорячи в цьому розділі про доцільність антикоагулянтної терапії в пацієнтів із COVID-19, зазначається: «Це призначення є корисним для більшості пацієнтів, проте в пацієнтів із високим ризиком кровотечі (наприклад, при низькому рівні тромбоцитів, недавніх великих кровотечах, гемодіалізі тощо) ризики та переваги тромбопрофілактики слід зважувати в індивідуальному порядку». Основою для цього стали результати ретельного вивчення патогенезу та клінічного перебігу захворювання COVID-19. Кількість оприлюднених наукових праць, здійснених за період пандемії результатів досліджень, вражає, і, скажімо, станом на листопад 2020 року у світі проводилось понад 2400 тільки клінічних випробувань [14, 26].

Серед досягнутого в розумінні патогенезу коронавірусної хвороби COVID-19 для практичного лікаря особливо важливими є розуміння механізму первинного ураження клітин [27, 28]. З'ясовано, що «клітинами-мішенями» для вірусу SARS-CoV-2 є ті, на поверхні яких наявна критична кількість рецепторів до вазоконстриктора ангіотензину II [29–32]. Як відомо, останній є безпосереднім ефекторним чинником ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Оскільки ці рецептори є специфічними для вазоактивного пептиду ангіотензину II, то в літературі вони й отримали назву рецептори ангіотензинперетворювального фактора 2 (АПФ2, англ. — ACE2). Досліджено, що SARS-CoV-2 за рахунок поляризованих взаємодій приєднується своїм S «білком-шипом» до АПФ2 (рис. 1) саме в районі його ділянки з протеазною активністю (протеазним доменом), яка безпосередньо здійснює трансформацію ангіотензину II шляхом від'єднання однієї з його амінокислот. А оскільки фізіологічною функцією рецептора АПФ2 є не тільки трансформація ангіотензину II, але й участь у перенесенні амінокислот через мембрану клітини [33], то, власне,

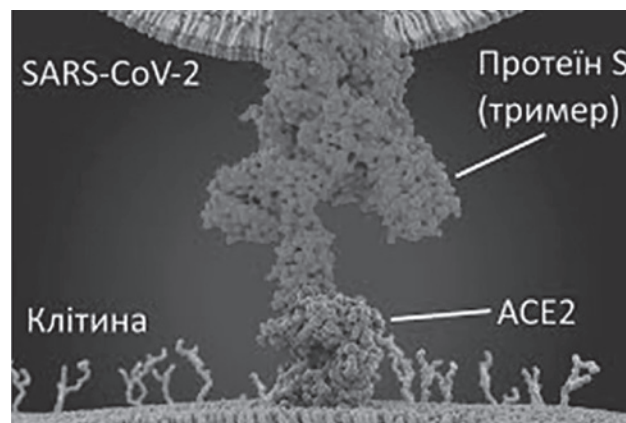


Рис. 1. Схема взаємодії шипуватого протеїну S вірусу з ACE2-рецептором клітини хазяїна [26] [<https://files.nas.gov.ua/PublicMessages/Documents/0/2020/09/200924152350305-1709.pdf>]



Д-р Девід Тіррелл проводить дослідницькі випробування із виділенням коронавірусом звичайної застуди [https://www.forbes.com/sites/alexknapp/2020/04/11/the-secret-history-of-the-first-coronavirus-229e/#589238f971d6]



Six Newly Discovered Viruses May Explain Cold

By HAROLD H. SCHWARTZ. Dr. Strains Are Similar to Coronavirus. The article discusses the discovery of six new viruses that may explain the common cold. It mentions that these viruses are similar to the coronavirus that causes COVID-19. The article also discusses the role of the immune system in fighting off these viruses and the potential for a vaccine.

Доктор К. McIntosh із Гарвардської медичної школи був частиною команди, яка виявила коронавірус OC43 [https://www.forbes.com/sites/alexknapp/2020/04/11/the-secret-history-of-the-first-coronavirus-229e/#589238f971d6]

така локація прикріплення і стала доленосною для появи новітніх коронавірусних захворювань SARS-CoV та SARS-CoV-2. Очевидно, тут важливу роль відіграла й експресія рецепторів АПФ2 в людській популяції, викликана широким застосуванням їх блокаторів — сартанів. Щоправда, Рада з гіпертензії Європейського товариства кардіологів підкреслює відсутність на сьогодні будь-яких доказів, які б підтверджували шкідливий вплив як інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, так і блокаторів рецепторів до ангіотензину II в контексті спалаху пандемії COVID-19 [34]. Але за цього все ж не можна виключити, що зумовлена широким застосуванням в останні десятиріччя сартанів [35] експресія рецепторів АПФ2 в людській популяції й відкрила для вперше виділеного від хворого на гострий риніт D. Tyrrell та M. Vunoe ще в 1965 році [36] та в культурі тканин трахеї K. McIntosh [37] патогенної різновидності коронавірусів нові можливості у внутрішньовидовій конкуренції [28]. Це і все, що можна сьогодні сказати із впевненістю, а все решта потребує ретельного дослідження. Також потрібно мати на увазі, що є багато різновидів рецептора АПФ2, фізіологічна роль яких

ще до кінця не з'ясована, і вони можуть бути як безпосередньо фіксованими на поверхні клітин, так і циркулюючими. Зрештою на сьогодні за допомогою створених високоселективних лігандів встановлено існування вже не менше семи підтипів рецепторів до вазоактивного пептиду ангіотензину II. І зрозуміло, що вони відіграють надважливу роль у паренхіматозно-стромальних та капілярно-трофічних взаєминах [31, 33, 38]. Зазначимо, що «ворота» проникнення коронавірусу в організм є доленосними ще й із тієї причини, що викликана прикріпленням SARS-CoV-2 трансформація АПФ2 здатна призводити до надмірного накопичення ангіотензину II і брадикініну та ініціювати розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому, набряк легень, міокардит тощо. Отже, давайте коротко зупинимось на загальних даних щодо АПФ2.

АПФ2 — це мембранний білок, екзопептидаза, що каталізує перетворення ангіотензину I в ангіотензин 1-9 [39] та ангіотензину II в ангіотензин 1-7 [40, 41] (рис. 2). Найбільше АПФ2 знаходиться на мембранах пневмоцитів II типу, ентероцитів тонкого кишечника, ендотеліальних клітин артерій і вен, гладких клітин більшості органів та експресується в більшості тканин. Матрична РНК АПФ2 виявлена навіть у клітинах кори головного мозку, смугастого тіла, гіпоталамуса і стовбур головного мозку [42]. Рецептор до вазоактивного пептиду ангіотензину II за своєю структурою є цинковмісним металоферментом і кодується розташованим на 22-й хромосомі геном ACE2 [43]. АПФ2 має молекулярну масу 92,5 кДа і складається з 805 амінокислот. Він містить 7 ділянок N-глікозилювання. N-кінцева ділянка одного із них, власне, і є N-кінцевим пептидазним доменом, що є локусом для зв'язку АПФ2 з CoV-2. Циркулююча форма утворюється за рахунок протеолітичного відщеплення від клітинного АПФ2 невеликого C-кінцевого фрагмента

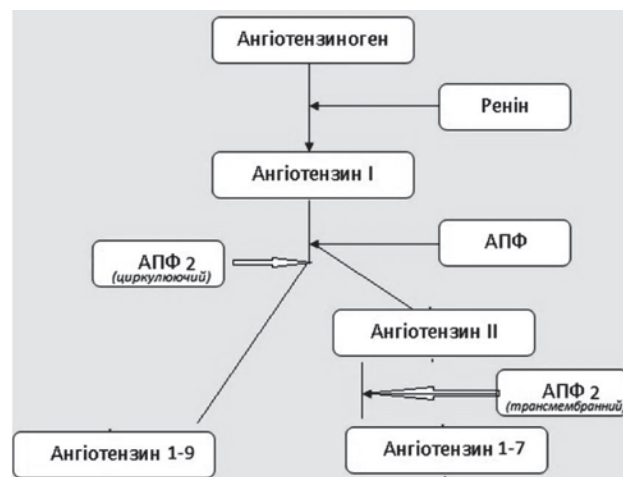


Рис. 2. Принциповий алгоритм функціонування ренін-ангіотензивної системи

протеазою ADAM17 чи сериновими протеазами TMPRSS2, TMPRSS11D і HPN/TMPRSS1 [44]. Як відкріплена, так і фіксована на клітині АПФ2 містять принциповий для його взаємодії із SARS-CoV-2 N-кінцевий пептидазний домен [45]. Також потрібно зазначити, що на сьогодні вся РААС розглядається як двокомпонентна система: циркулююча та тканинна. Циркулююча РААС регулює швидкі та короточасні ефекти серцево-судинного гомеостазу: вазоконстрикцію, підвищення артеріального тиску, вивільнення альдостерону. Тканинна ж впливає на судинний тонус іще й через механізми тривалої дії, зокрема ріст клітин, гіпертрофію міокарда. Відтак вважається, що локальна РААС відіграє виключно важливу роль у розвитку таких патологічних процесів, як атеросклероз, гіпертрофія та фіброз.

Тож на першому етапі вірус SARS-CoV-2, контактуючи із назофарингіальною мукозою, пошкоджує її нейроепітеліальні клітини (рис. 3) — рецептори органів нюху та смаку (I, V, VII, IX, X та XII пар черепно-мозкових нервів). У цей період єдиними клінічними проявами ураження може бути втрата нюху та смаку. Якщо вірус долає мукоцільярний кліренс, настає другий етап SARS-CoV-2 агресії. Наступними клітинами-«мішенями»

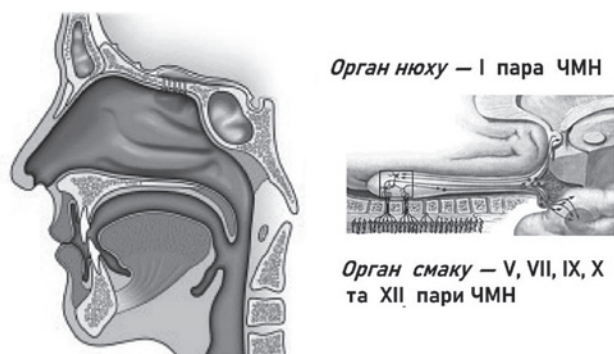


Рис. 3. Перший етап SARS-CoV-2 агресії

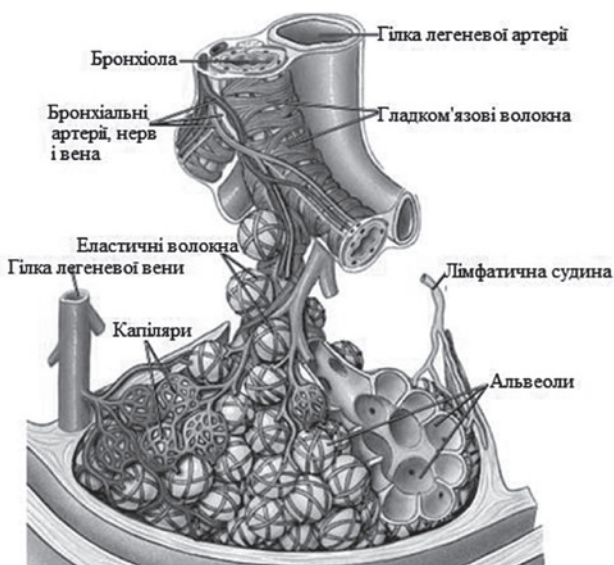


Рис. 4. Легеневий ацинус

ураження є пневмоцити (альвеолоцити) першого та другого типу. Останні безпосередньо синтезують і виділяють сурфактант. Пневмоцити першого типу безпосередньо покривають 97% поверхні альвеол та, відповідно, формують аеро-гематичний бар'єр. Ураження пневмоцитів клінічно

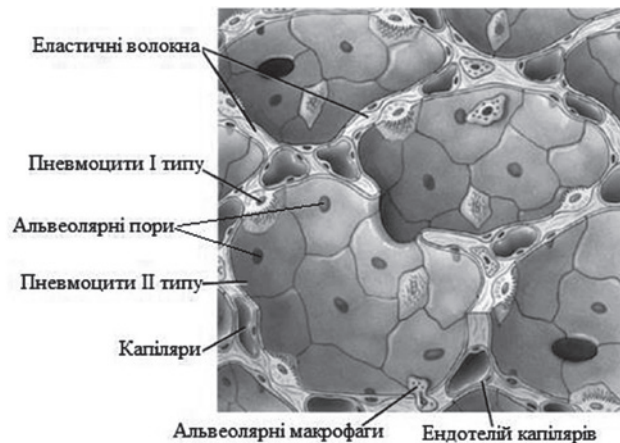


Рис. 5. Стінки сусідніх альвеол легеневого ацинуса

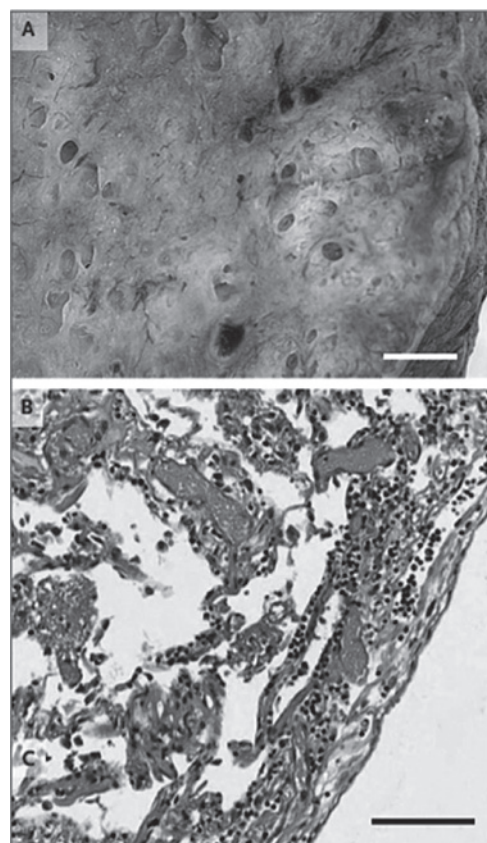


Рис. 6. Лімфоцитарне запалення в легені пацієнта, який помер від Covid-19. А. Макрофотографія зовнішнього вигляду легені (шкала відповідає 1 см). В. Гістопатологічне дослідження: мультифокальний ендотеліїт, інтерстиціальні та периваскулярні зміни (фарбування гематоксилін-еозином; шкала відповідає 200 мкм) [<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015432>]

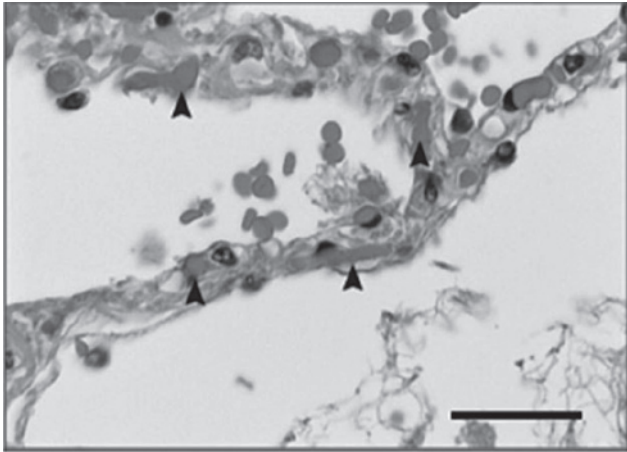


Рис. 7. Мікротромби в міжальвеолярних перегородках легені пацієнта, що помер від COVID-19. Еритроцити та ніжна мережа фібрину у внутрішньоальвеолярному просторі (фарбування гематоксилін-еозином; шкала відповідає 50 мкм) [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015432]

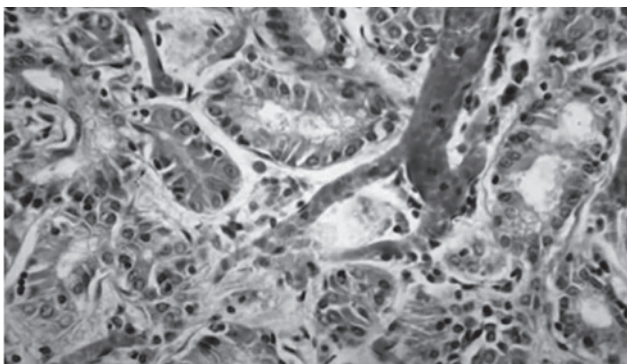


Рис. 8. Легенева тканина людини з легеневою емболією під мікроскопом [https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/90438]

проявляється лихоманкою, сухим кашлем (часто болісним із мізерною кількістю харкотиння), підвищенням температури до 38-39°C, пітливістю, утрудненням дихання. На рис. 4 та 5 проілюстровано безпосередній контакт пневмоцитів з альвеолярними капілярами, що рясно вислані ендотелієм. Тож на третьому етапі вірус SARS-CoV-2 масивно пошкоджує ендотелій легневих капілярів (рис. 6-9). І в літературі щодо ураження при COVID-19 ендотелію капілярів все частіше застосовують визначення «ендотеліїт» [46, 47]. На цьому етапі, невпинно реплікуючи в судинному ендотелії, вірус SARS-CoV-2 безпосередньо масивно виділяється прямо в кров. При значному ураженні судинного ложа малого кола кровообігу рівень насичення киснем артеріальної крові знижується. А коли пульсоксиметрія починає реєструвати в спокої показники нижче 95%, надважливою стає киснева підтримка пацієнта.

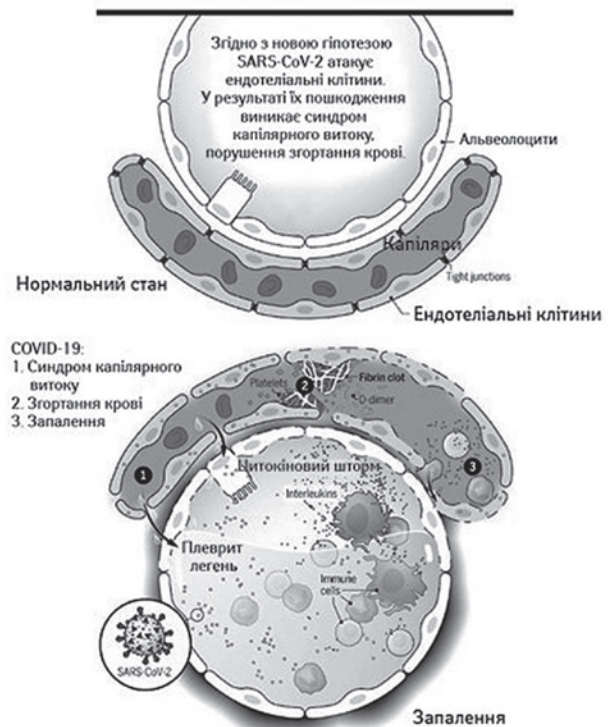


Рис. 9. Процес утворення тромбів при зараженні COVID-19 [47] [https://www.umj.com.ua/article/183365/covid-19-rezultati-autopsiyi]

На четвертому етапі за наростаючої дихальної недостатності та прогресуючого ураження ендотелію судин вже і великого кола кровообігу розвиваються важкі поліорганні ураження. Ось, виходячи із вищевикладеного, ефективній антикоагулянтній терапії і надається особливо важливого значення в комплексному лікуванні коронавірусної інфекції COVID-19.

Згідно з останньою редакцією протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженого наказом МОЗ України від 31.12.2020 № 3094, антикоагулянтна терапія НМГ беззастережно рекомендується до застосування тільки за стаціонарних умов лікування пацієнтів [14]. І застереження щодо амбулаторного етапу є зрозумілим. Щоправда, все ж допускається їх застосування і в амбулаторних умовах за умови попередніх показань для терапевтичної антикоагулянтної терапії чи необхідності продовжувати таку після виписки із закладу охорони здоров'я. Водночас у протоколі також чітко зазначено, що антикоагулянтна терапія «є корисною для більшості пацієнтів». Також відомо, що загалом госпіталізації потребують здебільшого тільки 15-20% пацієнтів, що захворіли на COVID-19. Відповідно постає питання щодо оптимізації комплексного лікування COVID-19 шляхом включення до неї ще на амбулаторному лікуванні (на першому-другому етапі SARS-CoV-2 агресії) засобів, що запобігають ураженню ендотелію судин та утворенню тромбів.

Та й щодо цього клінічна практика засвідчує, що в пацієнтів, які тривалий час до і під час самого захворювання на COVID-19 здійснювали первинну профілактику серцево-судинних нездужань, приймаючи ацетилсаліцилову кислоту (100 мг на добу або 300 мг на добу через день), спостерігається сприятливіший перебіг коронавірусної хвороби.

Тут потрібно мати на увазі те, що аспірин як нестероїдний протизапальний препарат має виражену анальгезуючу (знеболювальну), жарознижувальну та протизапальну дію. Також ацетилсаліцилова кислота пригнічує агрегацію тромбоцитів шляхом блокування синтезу тромбосану A_2 (не плутати з антикоагулянтами [48]). Механізм її дії полягає в пригніченні синтезу простагландинів різних класів та незворотній інактивації ферменту циклооксигенази. Зазначений інгібуючий ефект особливо виражений для тромбоцитів, оскільки вони не здатні до ресинтезу вказаного ферменту. Визнають також, що ацетилсаліцилова кислота виявляє й інші інгібуючі ефекти на тромбоцити. І завдяки зазначеним ефектам її застосовують при багатьох васкулярних захворюваннях. Зичайно, що прийом ацетилсаліцилової кислоти є неприпустимим для дітей у віці від 3 до 15 років (через загрозу можливості розвитку в них синдрому Рея — гострої печінкової енцефалопатії внаслідок генералізованого ушкодження мітохондрій за інгібування окисного фосфорилування і порушення β -окислення жирних кислот) та наявності в пацієнта в анамнезі «аспіринової астми» (тріади Фернана — Відала — поліпозної риносинусопатії, нападів задухи і непереносимості нестероїдних протизапальних препаратів). Зважаючи на вищевикладене, аналіз теоретичних засад можливості/доцільності

застосування в комплексній терапії COVID-19 ацетилсаліцилової кислоти є актуальним і становить особливий практичний інтерес. Відтак нами в одній із публікацій детально викладено теоретичне обґрунтування можливостей та доцільності застосування ацетилсаліцилової кислоти в комплексному лікуванні COVID-19 захворювання та належні її дозування³. А тут тільки зазначимо, симптоматичне лікування жарознижувальними, знеболювальними та протизапальними засобами (парацетамол, ібупрофен) є у всіх рекомендаціях комплексного лікування COVID-19. Жарознижувальна та знеболювальна доза ацетилсаліцилової кислоти є належними, і це дає можливість використовувати її протизапальний та інгібуючий агрегацію тромбоцитів ефект за потреби застосовуючи можливість різних режимів її дозування — від 80-100 мг до 1-1,5 грама на добу. А поєднане застосування з аскорбіновою кислотою (окремо чи поєднано в одній таблетці Аспірин УПСА з вітаміном С чи АСПІРИН® С) нівелює її можливий несприятливий вплив на продукцію ендogenous інтерферону та слизову верхніх відділів травного тракту. Щодо НПЗП-гастропатій, то класичними роботами в академічній терапевтичній клініці імені В.М. Іванова, які здійснені під керівництвом професора А.П. Пелешука і продовжені його знайомим учнем професором А.С. Свінцицьким [50, 51], розроблені ефективні медичні технології їх профілактики. Особливий інтерес до застосування ацетилсаліцилової кислоти в комплексному лікуванні COVID-19 захворювання останнім часом спостерігається і в іноземних авторів [52].

³ Див. статтю: Родіонова І.О., Дзєман М.І. Антитромботична терапія на перших етапах SARS-CoV-2 агресії — важливий чинник підвищення ефективності лікування COVID-19

Список використаної літератури

1. Geraghty Jim. The Comprehensive Timeline of China's COVID-19 Lies [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.nationalreview.com/the-morning-jolt/chinas-devastating-lies/>
2. Макарова Т.Е. Коронавирусная инфекция [Електронний ресурс] / Т.Е. Макарова // Режим доступу: <https://www.ipksh.ru/info/zoi/koronavirus.php>
3. Китай офіційно підтвердив смерть лікаря, який попереджав про спалах коронавірусу [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://dt.ua/WORLD/kitay-ofitsiyno-pidtvverdiv-smert-likarya-yakiy-poperedzhav-pro-spalah-koronavirusu-337874_.html
4. ВООЗ офіційно оголосила пандемію коронавірусу [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://zaxid.net/pandemiya_koronavirusa_ofitsiyana_zayava_vooz_shho_take_pandemiya_n1499073
5. Постанова Кабінету Міністрів України «Про запобігання поширенню на території України коронавірусу COVID-19» № 211 від 11 березня 2020 року [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.kmu.gov.ua/npras/pro-zapobigannya-poshim110320rennyu-na-teritoriyi-ukrayini-koronavirusu-covid-19>
6. Дзєман М.І. Пандемія COVID-19: український контекст проблеми з точки зору пересічного лікаря загальної практики [Текст] / М.І. Дзєман // Практикуючий лікар. — 2020. — № 2. — С. 25-43.
7. COG-UK report on SARS-CoV-2 Spike mutations of interest in the UK 15th January 2021 [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://www.cogconsortium.uk/wp-content/uploads/2021/01/Report-2_COG-UK_SARS-CoV-2-Mutations.pdf

8. Zhukova Anna, Blassel Luc, Lemoine Frédéric, Morel Marie, Voznica Jakub, Gascuel Olivier. Origin, evolution and global spread of SARS-CoV-2 // *Comptes Rendus. Biologies*. — 19 p. https://comptes-rendus.academie-sciences.fr/biologies/item/CRBIOL_0_0_0_A1_0/
9. ПРОТОКОЛ «НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)» ЗАТВЕРДЖЕНО Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 02 квітня 2020 року № 762 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 10 квітня 2020 року № 852) [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/4/20030-dn_10042020_852_protokol.pdf
10. ВООЗ. Клінічне ведення тяжкої гострої респіраторної інфекції (SARI) при підозрі на COVID-19: Тимчасове керівництво 13 березня 2020 вер. 1.2 [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://healthcenter.od.ua/wp-content/uploads/2020/03/vooz_-klinichne-vedennya-tyazhkoyi-gostroyi-respiratornoyi-infektsiyi-pri-pidozri-na-zahvoryuvannya-covid-19.pdf
11. ПРОТОКОЛ «НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)» ЗАТВЕРДЖЕНО Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 02 квітня 2020 року № 762 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 17 вересня 2020 року № 2116) [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/5/26129-dn_2106_17_09_2020_dod_1.pdf
12. Наказ МОЗ України від 2.04.2020 № 762 «Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-2042020-762-pro-zatverdzhennja-protokolu-nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja-koronavirusnoi-hvorobi-covid-19?preview=1>
13. ПРОТОКОЛ «НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)» ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02 квітня 2020 року № 762 (в редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від «11» листопада 2020 року № 2583) [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/5/27190-dn_2583_11_11_2020_dod.pdf
14. ПРОТОКОЛ «НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)» ЗАТВЕРДЖЕНО Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 02 квітня 2020 року № 762 (в редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від «31» грудня 2020 року № 3094) [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/5/28069-dn_3094_31_12_2020_dod.pdf
15. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://medpravda.ua/ua/preparat/proteflazid>
16. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ФЛАВОВІР® [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://flavovir.com.ua/instruktsiya/>
17. Антимонополна вірусологія: чому АМКУ програв суд з виробником Протефлазиду [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://informator.press/antymonopolna-virusologiya-chomu-amku-prohrav-sud-z-vyrobnikom-proteflazidu/>
18. Природные полифенолы как ингибиторы взаимодействия коронавируса с клетками: обзор литературы и экспериментальные данные [Текст] / О.Н. Дерябин [и др.] // *Український медичний часопис*. — 2020. — Т. 1, № 3. — С. 59-63 [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/178833/prirodnye-polifenoly-kak-ingibitory-vzaimodejstviya-koronavirusov-s-kletkami-obzor-literatury-i-eksperimentalnye-dannye>
19. Akuzawa K., Yamada R., Li Z. et al. Inhibitory effects of tricin derivative from *Sasa albo-marginata* on replication of human cytomegalovirus // *Antiviral Research*. — 2011. — P. 296-303.
20. Противовирусная химия и химиотерапия. — 2011. — № 22. — С. 1-11.
21. ДУ ІЕІХ НАМНУ. Локальний протокол надання медичної допомоги хворим на COVID-19. Затверджено 31.03.2020 р. на засіданні Вченої Ради Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського, протокол № 3. — 6 с.
22. Изучение антивирусной активности препарата протефлазид, его активных структур на модели коронавируса трансмиссивного гастроэнтерита [Текст]: звіт про НДР (закл.) 19.03. 2020 / Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України, керівн. С.Л. Рибалко; викон.: Д.Б. Старосила [та ін.]. — К. 2020. — 42 с. — Інв. № І-01 від 18.01.2020 р.
23. Luzhetskyy A. Report on the activity of Proteflazidum against human coronavirus CoV229E. — Helmholtz Centre for Infection Research. University of Saarland, Germany. — Saarbrücken, 2020. — P. 2.
24. Karamuska T. Interim report «Evaluation of the antiviral activity of a test item against SARS-CoV-2 in vitro in Vero E6 cells» IRTA-CreSA Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona. Spain. — 2020. — P. 8.
25. Kent Chien-Te Tseng, Drelich Aleksandra K. — Report «The efficacy assessment of new compound against SARS-CoV-2 infection in in vitro models» (PROJECT #74908). — Galveston National Laboratory, Galveston, USA. — 2021. — P. 1-4.
26. Комісаренко, Сергій. Світова коронавірусна криза [Текст] / Сергій Комісаренко. — К.: ЛАТ&К, 2020. — 120 с.
27. Комісаренко, С.В. Полювання вчених на коронавірус SARS-CoV-2, що викликає COVID-19: наукові стратегії подолання пандемії [Текст] / С.В. Комісаренко // *Вісник Національної Академії наук України*. — 2020. — № 8. — С. 29-71.
28. Ширококов В.П. Коронавірус та інші емерджентні інфекції [Текст] / В.П. Ширококов // *Український медичний часопис*. — 2020. — № 2 (1) (136). — III/IV [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/175048/koronavirus-ta-inshi-emerdzhenntni-infektsiyi>
29. COVID-19: від епідеміології до лікування // *European Heart Journal*. — 2020. — Vol. 41 (22). — С. 2092-2112. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://health-ua.com/article/61326-COVID19-ud-epidemiolog-dolkuvannya>
30. Yan T., Xiao R., Lin G. Angiotensin-converting enzyme 2 in severe acute respiratory syndrome coronavirus and SARS-CoV-2: A double-edged sword? // *FASEB J.* — 2020. — Vol. 34 (5). — P. 6017-26. DOI: [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://doi.org/10.1096/fj.202000782>
31. Шатунова П.О. Ангиотензинпревращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19 [Текст] / П.О. Шатунова, А.С. Быков, О.А. Свистич, В.В. Зверев // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2020. — № 4. — С. 339-345.
32. Копча В.С. Патогенетична терапія коронавірусної пневмонії при COVID-19 [Текст] / В.С. Копча, А.М. Бондаренко, І.В. Сай // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. — 2020. — № 6 (127). — С. 5-13.
33. Hamming I., Cooper M.E., Haagmans B.L., Hooper N.M., Korstanje R., Osterhaus A.D., et al. The emerging role of ACE2 in physiology and disease // *J. Pathol.* — 2007. — Vol. 212 (1). — P. 1-11. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://doi.org/http://doi.org/10.1002/path.2162>
34. Заява позиції Ради ESC з питань гіпертонії щодо інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину від 13 березня 2020 р. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
35. Іванов В.П. Блокатори рецепторів до ангіотензину II: аспекти клінічного застосування в терапевтичній практиці / В.П. Іванов // *Укр. мед. часопис*. — 2013. — № 1 (93). — С. 97-101.
36. Дзюблик І.В. Нові коронавіруси людини та захворювання органів дихання [Текст] / І.В. Дзюблик, О.В. Кукало // *Український пульмонологічний журнал*. — 2015. — № 4. — С. 53-59. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/15/pdf15-4/53.pdf>
37. Knapp Alex. Secret history of first coronaviruses. Forbes Staff [Електронний ресурс] / Alex Knapp // Режим доступу: <https://www.forbes.com/sites/alexknapp/2020/04/11/the-secret-history-of-the-first-coronavirus-229e/#2e84d33471d6>
38. Вукілова О.К., Зураева З.Т., Никанкина Л.В., Шестакова М.В. Роль ренин-ангіотензиновой системы и ангиотензинпревращающего фермента 2 типа в развитии и течении вирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. — 2020. — № 23 (3). — С. 242-249. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://doi.org/10.14341/DM12501>

39. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E., Godbout K., Gosselin M., Stagliano N et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9 // *Circ Res journal*. — 2000. — Vol. 87, no. 5. — P. E1-9.
40. Keidar S., Kaplan M., Gamliel-Lazarovich A. ACE2 of the heart: From angiotensin I to angiotensin (1-7) // *Cardiovascular Research journal*. — 2007. — Vol. 73, no. 3. — P. 463-469.
41. Wang W., McKinnin S. M., Farhan M., Paul M., McDonald T., McLean B., Llorens-Cortes C., Hazra S., Murray A.G., Vederas J.C., Oudit G.Y. Angiotensin Converting Enzyme 2 Metabolizes and Partially Inactivates Pyrapelin-13 and Apelin-17: Physiological Effects in the Cardiovascular System // *Hypertension: journal*. — 2016. — Vol. 68. — P. 365-377.
42. Kabbani, Nadine; Olds, James L. Does COVID-19 infect the brain? If so, smokers might be at a higher risk // *Molecular Pharmacology journal*. — 2020. — Vol. 97, no. 5. — P. 351-353.
43. Tipnis S.R., Hooper N.M., Hyde R., Karran E., Christie G., Turner A.J. A human homolog of angiotensin converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275 (43). — P. 33238-43. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://doi.org/http://doi.org/10.1074/jbc.M002615200>
44. Lambert D.W., Yarski M., Warner F.J., Thornhill P., Parkin E.T., Smith A.I. et al. Tumor necrosis factor-alpha convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) // *J. Biol. Chem. journal*. — 2005. — Vol. 280, no. 34. — P. 30113-30119.
45. Lambert D.W., Yarski M., Warner F.J., Thornhill P., Parkin E.T., Smith A.I., et al. Tumor necrosis factor-alpha convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) // *J. Biol. Chem.* — 2005. — Vol. 280 (34). — P. 30113-9. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://doi.org/http://doi.org/10.1074/jbc.M505111200>
46. Ackermann Maximilian, Verleden Stijn E., Kuehnel Mark, Haverich Axel, Welte Tobias, Laenger Florian, Vanstapel Arno, Werlein Christopher, Stark Helge, Tzankov Alexandar, Li William W., Li Vincent W., et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* — 2020. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://defeatcovid.ru/for-doctors/endoteliit-tromboz-i-angiogenez-sosudov-legkikh-pri-covid-19>
47. Приходько-Дибська К. COVID-19: результати аутопсії [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/183365/covid-19-rezultati-autopsiyi>
48. Абросимов, В.Н. Антитромбоцитарные препараты // В кн. Ишемическая болезнь сердца: учебное пособие / В.Н. Абросимов, Л.А. Жукова, С.И. Плотов [и др.]. — 2-е изд., доп. и перераб. — Рязань: ФГОУ ВО «РязГМУ Минздрава России», 2015. — С. 120. — 209 с.
49. Пелешук, А.П. Гастроентерология: Навч. посібник [Текст] / А.П. Пелешук, В.Г. Передерій, А.С. Свінцицький. — К.: Здоров'я, 1995. — 304 с.
50. Свінцицький А.С. НПЗП-гастропатії: сучасний стан проблеми // *Кримський терапевтичний журнал*. — 2010. — Т. 2, № 2. — С. 280-286. Available at: <http://crimj.ru/Journal.files/15-2010-2-v.2/280.pdf>
51. Chow, Jonathan H. et al. Aspirin Use is Associated with Decreased Mechanical Ventilation, ICU Admission, and In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 // *Anesthesia & Analgesia*. — 2020, October 21. — Volume Publish Ahead of Print — Issue doi: 10.1213/ANE.0000000000005292. [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Abstract/9000/Aspirin_Use_is_Associated_with_Decreased.95423.aspx

Надійшла до редакції 09.03.2021 р.

«MEDICAL ASSISTANCE FOR THE CORONAVIRUS DISEASE TREATMENT» PROTOCOLS IN CONDITIONS OF THE PANDEMIC FIRST YEAR: GENERAL PRACTITIONER AND HEMATOLOGIST POINT OF VIEW

M.I. Dzeman, I.O. Rodionova

Abstract

The article presents a general practitioner and hematologist point of view on the evolution of changes in Ukrainian protocols «Medical assistance for the coronavirus disease treatment» and the possibility of their improvement.

Keywords: COVID19 pandemic, Ukrainian protocols «Medical assistance for the coronavirus disease treatment», anticoagulant therapy, complex of flavonoids tricin, apigenin and luteolin, acetylsalicylic acid.

М.С. Черська, Х.М. Кухарчук,
О.А. Гайова

ДУ «Інститут ендокринології та
обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України», м. Київ

МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ПОСТКОВІДНОГО СИНДРОМУ В РУТИННІЙ КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Резюме

В оглядовій статті наведено результати аналізу джерел із рекомендаціями щодо виявлення, діагностики та реабілітації пацієнтів із постковідним синдромом. Керівництво NICE (the National Institute for Clinical Excellence, 2020) визначає постковідний синдром як сукупність ознак та симптомів, що розвиваються під час або після інфекції COVID-19. Важливе місце в лікуванні постковідного синдрому посідають препарати, які впливають на ендотелій і ЦНС. На ринку України представлені препарати компанії Nikopharm, а саме Нікомекс (етилметилгідроксипіридину сукцинат), Мілдрокард-Н (мельдоній) і Фармаксон (цитиколін), властивості яких мають можливість допомогти в рутинній клінічній практиці в полегшенні симптомів постковідного синдрому, пов'язаних із підвищеною активністю симпатичної нервової системи та ендотеліальною дисфункцією: втома, тахікардія, астенія, когнітивні та психоемоційні розлади, порушення сну тощо.

Ключові слова: постковідний синдром, ендотеліальна дисфункція, гіперсимпатикотонія, цитиколін, мельдоній, етилметилгідроксипіридину сукцинат.

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) — це інфекційне гостре респіраторне захворювання, спричинене новим коронавірусом, від якого постраждало населення понад 200 країн світу. 31 грудня 2019 року до Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) надійшла інформація про зафіксовані випадки пневмонії неясної етіології в місті Ухань, Китай [1]. Згодом ВООЗ повідомила, що в зразках, відібраних у хворих пацієнтів, був виявлений новий тип коронавірусу — SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2). Враховуючи стрімке поширення цього захворювання, з 30 січня 2020 року ВООЗ оголосила надзвичайну ситуацію, а з 11 березня 2020 року COVID-19 офіційно було визнано пандемією. Задля обмеження поширення SARS-CoV-2 серед населення багато країн прореагували заходами фізичного дистанціювання, реорганізацією систем охорони здоров'я, нормами блокування та планами дій на випадок непередбачених ситуацій [2].

Поряд із класичними проявами SARS-CoV-2 — лихоманкою, сухим кашлем і задишкою, в інфікованих хворих виявляють і незвичні симптоми — дерматологічні, шлунково-кишкові, неврологічні та кардіологічні [3].

Наявність супутніх захворювань, таких як хронічне обструктивне захворювання легень, серцево-судинні захворювання (гіпертонічна хвороба, серцева недостатність), хвороби нирок і порушення обміну речовин (цукровий діабет, ожиріння, метаболічний синдром), є однією з основних

причин смертності та тяжкого перебігу у хворих на COVID-19. Це зумовлено підвищеною периферичною гіпоксичною хіміочутливістю, яка є одним з основних механізмів активації симпатичної нервової системи при зазначених вище захворюваннях. Є дані, що у 20-40% госпіталізованих хворих із COVID-19 було виявлено ураження міокарда. Повідомлялось також про випадки синдрому Такоцубо. При цьому виді стресової кардіоміопатії, яка розвивається на тлі активації симпатичної нервової системи, міокард, імовірно, опосередковано пошкоджується індукованим катехоламінами спазмом судин та/або безпосередньою дією катехоламінів на міоцити. Вважається, що вивільнення катехоламінів у відповідь на цитокіновий шторм, метаболічний та емоційний дистрес відіграють певну роль у виникненні синдрому Такоцубо на тлі COVID-19. Також у дослідженні, проведеному Wang і співавт. (2020), 7,2% пацієнтів мали або підвищені рівні тропоніну, або нові порушення на електрокардіограмі/ехокардіограмі, що свідчать про пошкодження серця [4, 5].

Натепер перед сучасною медичною спільнотою, окрім власне захворювання COVID-19, постає нова проблема — так звана «епоха» постковідного синдрому, яка є надзвичайно актуальною та потребує подальших досліджень [6].

Керівництво NICE (the National Institute for Clinical Excellence), опубліковане 30 жовтня 2020 року, визначає постковідний синдром як суму ознак та симптомів, що розвиваються під час або після інфекції COVID-19 та які тривають

© М.С. Черська, Х.М. Кухарчук, О.А. Гайова

понад 12 тижнів і не пояснюються альтернативним діагнозом. Це визначення характеризує постковідний синдром як стан, який має сукупність симптомів, що часто перекриваються і можуть змінюватися з часом та впливати на будь-яку систему в організмі [7].

Сьогодні експерти намагаються знайти відповіді щодо цього стану. Низка досліджень продемонстрували те, що лише в 10% людей із COVID-19 розвивається постковідний синдром, тоді як інші дослідження демонструють набагато більший відсоток — деякі навіть припускають, що до 70% людей відчувають стійкі симптоми. Окрім того, встановлено, що навіть легкий перебіг COVID-19 може мати досить вагомий симптоми, включаючи виснажливі головні болі, сильну втому й крепатуру в тілі, через які неможливо почуватись комфортно. До найпоширеніших симптомів перенесеного COVID-19 відносять: втому, утруднене дихання, генералізований біль, біль у грудях, психічні розлади, нездатність зосередитися та порушення пам'яті, відчуття занепокоєння, втрату смаку та/або запаху, проблеми зі сном [8].

Згодом NICE видав офіційний протокол із рекомендаціями щодо виявлення, діагностики та реабілітації пацієнтів із постковідним синдромом. Цей протокол містить рекомендації щодо оцінки ключових сфер, серед яких: аналіз пацієнтів з уперше виявленим чи тривалим постковідним синдромом; діагностика та направлення; планування спостереження за цією групою пацієнтів; управління, включаючи самоуправління, підтримане самоврядування та реабілітацію; подальше спостереження та моніторинг; організація обслуговування. Для посилення підтримки пацієнтів із постковідним синдромом розроблено п'ять частин пакета заходів. Пакет заходів передбачає цифрову, інтерактивну та спеціально налаштовану програму відновлення й реабілітації, розроблену експертами для надання реабілітаційної допомоги пацієнтам із постковідним синдромом для забезпечення оптимального та швидкого одужання вдома [9].

Таким чином, на перше місце виходить вивчення патогенезу SARS-CoV-2 на організм людини загалом та на органи й системи зокрема. Розуміння впливу, у свою чергу, допоможе проведенню ефективного лікування та реабілітації пацієнтів із постковідним синдромом. На сьогодні точний механізм залучення серцево-судинної системи при COVID-19 ще не зовсім зрозумілий, проте є дані, що клітини, які експресують рецептори ангіотензинперетворюючого фактора 2 (АПФ2), потенційно схильні до ризику інфікування SARS-CoV-2 [4, 10]. АПФ2, виступаючи рецептором коронавірусів SARS-CoV-2 та SARS-CoV, є ключовою ланкою ренін-ангіотензинової системи, що робить внесок у патофізіологію захворювань серцево-судинної,

ендокринної, видільної систем. АПФ2, що в нормі діє як протеаза для розщеплення ангіотензину II, підтримує показники артеріального тиску, частоти серцевих скорочень й осмотичного тиску [9, 10]. Плейотропні ефекти гена АПФ2 актуалізують аналіз накопичених генетичних і епідеміологічних даних щодо SARS-CoV-2, COVID-19 і мультифакторіальних патологій людини.

Отже, у пацієнтів із високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань втрата АПФ2 в результаті інтерналізації рецепторів, викликаной SARS-CoV 2, загострить серцево-судинне захворювання (ССЗ).

Зниження експресії рецепторів АПФ2 в судинній стінці сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції й запалення, особливо при таких супутніх захворюваннях, як атеросклероз і діабет. При розвитку ендотеліальної дисфункції відбувається порушення балансу вазоконстрикторних і вазодилатуючих факторів: ендотелій починає працювати на користь зменшення вазодилатації, а також провокує розвиток запальних процесів і тромбоутворення [4]. Зазвичай таке порушення роботи ендотелію супроводжується порушенням коагуляції, підвищенням рівня фібриногену, зниженням процесів фібринолізу й антикоагуляції, при цьому також посилюється вивільнення інгібітора активатора плазміногену 1-го типу, фактора Віллебранда. Одним з основних медіаторів судинного ендотелію, який має вазодилатуючу дію, зменшує адгезію тромбоцитів і лейкоцитів, є оксид азоту (NO). NO здатний змінювати діаметр судин різного калібру, забезпечує їх розширення й поліпшення мікроциркуляції. При ендотеліальній дисфункції відбувається значне зниження продукції NO, що призводить до переважання дії вазоконстрикторів, тромбоксану A₂, серотоніну; крім того, значно посилюється адгезія тромбоцитів.

При пошкодженні ендотелію в результаті вірусного впливу на тканини легень відбувається зниження продукції NO внаслідок посиленого його руйнування через дію вільних радикалів, зниження доступності попередника NO — L-аргініну, ендотелій-залежної вазодилатації [4, 11]. L-аргінін є частково замінною амінокислотою, з якої під впливом NO-синтетази ендотелію продукується NO. Екзогенне надходження L-аргініну як субстрату для синтезу NO є патогенетично обґрунтованим шляхом зменшення проявів ендотеліальної дисфункції.

Цитокіновий шторм через системне запалення та гіпоксичний стан (унаслідок гострого респіраторного дистрес-синдрому — ГРДС), які викликають підвищення рівня позаклітинного кальцію, що призводить до апоптозу міоцитів, також є можливим механізмом ушкодження. Крім того, у пацієнтів відзначається серцебиття

через аритмію. Тип аритмій мінливий, а етіологія може бути багатофакторною, починаючи від гіпоксичного стану, викликаного ГРДС, і закінчуючи міокардитом. Також повідомлялося про пацієнтів зі зниженою фракцією викиду та збільшенням серця. Отже, усе зазначене вище необхідно розглядати як можливість подальшого довготривалого впливу COVID-19 на серцево-судинну систему в гострий період хвороби та при перебігу постковідного синдрому.

Поширеності неврологічних розладів у пацієнтів із COVID-19 присвячені також масштабніші дослідження, проведені в уражених пандемією Китаї та Франції. Було доведено, що в 36% осіб із коронавірусною інфекцією виявлені неврологічні симптоми. У більшості хворих вони були легкими, мали місце скарги на головний біль, запаморочення, рідше траплялися більш специфічні та тяжкі прояви, як-то втрата нюху чи смаку, м'язова слабкість, інсульт, судоми та галюцинації [12]. У разі тяжкого перебігу коронавірусної хвороби неврологічні симптоми спостерігалися в 46-84% випадків. До того ж були описані порушення свідомості, рухових функцій і позної регуляції, дезорієнтація, неуважність, та виявлено, що вони зберігалися після одужання [13, 14].

Було висунуто припущення, що вірусна інвазія ЦНС SARS-CoV2 можлива за допомогою синапсов'язаного шляху, який є характерним для інших коронавірусів, таких як SARS-CoV, і може призвести до неврологічних ускладнень, включаючи атаксію, судоми, невралгію, втрату свідомості, гострі цереброваскулярні захворювання та енцефалопатію. Mao L. et al. (2020) повідомили, що в 36,4% їх когорт були неврологічні прояви, причому у важких пацієнтів були гострі цереброваскулярні захворювання, порушення свідомості та пошкодження скелетних м'язів [15].

Установлено, що коронавіруси HCoV є нейроінвазивними та нейротропними і можуть спричиняти надмірну активацію імунної системи, частково беручи участь в активації автоімунних реакцій до нейронів мозку, та викликати енцефаліт у чутливих пацієнтів. Окрім того, було показано, що в мишачій центральній нервовій системі нейрони — основна мішень інфекції, яка призводила до їхньої дегенерації та подальшої загибелі. Доведено, що глікопротеїн (S) вірусної поверхні є важливим фактором нейродегенеративного процесу [16].

Протягом багатьох років дослідники вже були обізнані про несприятливий вплив соціальної ізоляції на психічне здоров'я, частоту органних патологій, таких як ішемічна хвороба серця та інсульт, і ризик смертності. Але COVID-19 викликав найбільшу насильницьку ізоляцію в історії людства. Тому прогнозувати, яке значення це матиме для психічного здоров'я, надзвичайно важко [17-20].

Пандемія COVID-19 викликала зростання рівня тривоги й депресії в суспільстві. Особи із психічними розладами часто реагують на ситуацію хронічної фрустрації, депресивну налаштованість родичів та оточення, панічні настрої в суспільстві, що поширюються засобами масової інформації, появою чи посиленням тривоги й страхів. Це може призвести до рецидивів і загострень психотичних захворювань, самоушкоджувальної та суїцидальної поведінки [21].

Пацієнти з підтвердженим діагнозом COVID-19 часто мають такі симптоми, як співчуття й образа, самотність і безпорадність, депресія, неспокій і фобія, роздратування та недосипання. У деяких пацієнтів можуть бути напади паніки. Психологічні дослідження в ізольованих відділеннях показали, що в близько 48% пацієнтів із підтвердженим COVID-19 при ранньому надходженні проявлявся психологічний стрес — у більшості випадків у вигляді емоційної реакції на стрес [22].

Окрім того, низка учених (Yao H., Chen J.H., Xu Y.F., 2020) висловили своє занепокоєння й думку щодо впливу психічних розладів на зростання поширення коронавірусного захворювання. Підвищену ймовірність зараження пов'язують із когнітивними порушеннями в дефектних хворих, недостатньою обізнаністю пацієнтів про ризик інфікування, нездатністю дотримуватися гігієнічних правил, браком зусиль щодо особистого захисту, а також скупченістю хворих у психіатричних відділеннях та інтернатах [23].

Тобто, важливе місце в лікуванні постковідного синдрому посідають препарати, які впливають на ендотелій і ЦНС.

Одним із таких препаратів, здатних забезпечити спрямовану патогенетичну фармакотерапію постковідного синдрому, є Мілдрокард-Н (мельдоній — 3-(2,2,2-триметилгідрозин) пропіонат). Він є одним з оборотних інгібіторів гамма-бутиробетаїну в карнітин. Препарат знижує карнітин-залежний транспорт жирних кислот у мітохондрії м'язової тканини, зменшує інтенсивність перекисного окислення ліпідів і підвищує активність ендогенних антиоксидантів, нівелюючи наслідки окисного стресу; підвищує чутливість до інсуліну, змінює метаболізм глюкози і ліпідів. Спектр антиоксидантних ефектів мельдонію включає активацію природної антиоксидантної системи організму (ферменти супероксиддисмутази, каталази); інгібування вільнорадикального окислення ліпідів за рахунок зниження карнітин-залежного окислення жирних кислот і стимулювання утворення оксиду азоту шляхом підвищення концентрації гамма-бутиробетаїну й NO-залежного зв'язування вільних радикалів. Мілдрокард-Н діє і як блокатор, і як пастка вільних радикалів, що забезпечує максимальну повноту реалізації його антиоксидантної дії [1-8]. Раніше проведені

клінічні дослідження продемонстрували, що у хворих похилого віку з різними формами хронічної цереброваскулярної патології мельдоній зменшував периферичний опір судин, усував вазоспазм, поліпшував когнітивні функції [1, 3, 8]. У хворих із цукровим діабетом 2-го типу лікування мельдонієм дозволяло знизити дозу гіполіпідемічних і цукрознижувальних препаратів [15]. За даними досліджень, проведених у хворих з артеріальною гіпертензією, застосування мельдонію в поєднанні з базисною терапією сприяло зниженню рівня артеріального тиску, збільшенню числа осіб із цільовими рівнями АТ [9, 10]. У хворих зі стабільною стенокардією напруги (за даними міжнародних багатоцентрових рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень МІЛСС І, МІЛСС ІІ) препарат у поєднанні зі стандартною терапією приводив до зменшення числа нападів стенокардії, підвищував толерантність до фізичного навантаження, поліпшував якість життя [11, 13]. У дослідженнях за участю хворих із хронічною ІХС мельдоній приводив до збільшення фракції викиду лівого шлуночка, зменшення тиску в легеневій артерії, нормалізації варіабельності ритму серця [1-9]. Однак, незважаючи на різноманіття цих досліджень, даних при комплексному аналізі впливу мельдонію на функціональний стан центральної нервової та серцево-судинної систем не представлено.

Враховуючи те, що патогенетичним механізмом розвитку постковідного синдрому є порушення енергетичного метаболізму, застосування енергокоригуючих препаратів є патогенетично зумовленим. Цей ефект досягається шляхом використання сукцинатвмісних речовин, зокрема Нікомексу (етилметилгідроксипіридину сукцинат). Також слід відмітити широкий спектр дії Нікомексу, здатність інгібувати вільнорадикальне окислення ліпідів мембран та синтез тромбоксану А, лейкотрієнів, підвищувати активність ферментів, чинити гіполіпідемічну дію, знижувати інтенсивність ацидозу та активізувати метаболічні процеси (див. рис.).

Натепер доведено універсальність механізмів пошкодження нейронів при різних видах патологічних процесів, у тому числі й впливу етанолу. Кінцевою ланкою при запаленні, ішемії є порушення окисно-відновних процесів, метаболізму та енергетичного забезпечення клітин. Сьогодні нейротрофічність, нейропротекція, нейропластичність і нейрогенез розглядаються як фундаментальні нейробіологічні процеси, які беруть участь у реалізації ендogenous захисту від патофізіологічних ушкоджувальних механізмів і стимулюванні ендogenous відновлення. Нейропротекцію визначають як безперервну адаптацію нейрона до нових функціональних умов, як ключ

до зменшення пошкоджень мозкової тканини, викликаних ішемією, вона діє на рівні молекулярного каскаду, що зумовлює дисфункцію і смерть нейронів (Brown E.S., Gorman A.R., Hynan L.S., 2007).

Як було зазначено вище, постковідний синдром — одна з основних причин летальності та



Рис. Системні механізми дії Нікомексу

стійкої втрати працездатності хворих. У клінічній практиці широко використовуються препарати, об'єднані в групу «нейропротектори». Цільовий вплив на ключові ланки процесів загибелі нервових клітин судинної, травматичної, токсичної та іншої етіології з групи нейропротекторів має цитиколін — природний ендogenous нуклеозид, що складається із цитидину і холіну, пов'язаних дифосфатним містком. Цитиколін бере участь у синтезі мембранних фосfolіпідів як проміжна ланка, він не тільки відновлює пошкоджені нейрональні мембрани, а також є донором холіну для синтезу ацетилхоліну (Plataras C., Taskiris S., Angelogianni P., 2000). Цитиколін також пригнічує синтез фосfolіпази А₂, зменшуючи накопичення вільних жирних кислот, відновлює функціонування Na⁺/K⁺-АТФази, посилює активність антиоксидантних систем, перешкоджає процесам окислювального стресу та апоптозу, позитивно впливає на холінергічну передачу, модулює дофамін і глутаматергічну нейротрансмісію. Крім цього, цитиколін має виражений нейрорепаративний ефект, стимулюючи процеси нейро- та ангиогенезу (Secades J., 2011).

Утворення цитиколіну в мембранах нейронів і фосfolіпідів макросом є етапом, що лімітує швидкість у синтезі фосфатидилхоліну (лецитину). У цьому випадку цитиколін є донором холіну для синтезу ацетилхоліну й може обмежувати об'єм останнього. При окисленні утворюється бетаїн — донор метильних груп (Шавловський О.А.,

2012). Цитиколін є природним метаболітом біохімічних процесів в організмі й поєднує у своєму спектрі нейромедіаторні і нейрометаболическі ефекти. Найважливішим із них є активація біосинтезу мембранних фосфоліпідів нейронів мозку, насамперед фосфатидилхоліну. Когнітивні порушення є ключовим проявом постковідного синдрому, що багато в чому визначає тяжкість стану хворих. На ранній стадії переважають помірні нейродинамічні порушення у вигляді сповільненості, аспонтанності, зниження працездатності, виснаження, ослаблення концентрації уваги. У деяких дослідженнях, присвячених діагностиці та принципам терапії когнітивних розладів при судинних захворюваннях головного мозку, подано обґрунтування призначення цитиколіну при помірних когнітивних розладах і деменції. Авторами робиться висновок, що позитивні ефекти цитиколіну впливають на всі етапи «ішемічного каскаду», а поєднання нейропротективного і нейрометаболического впливу препарату зумовлює його здатність знижувати відкладення бета-амілоїду в головному мозку. При судинних захворюваннях головного мозку нерідко трапляється астеничний синдром у комплексі з іншими синдромами. У низці проведених досліджень була показана висока ефективність цитиколіну (як у вигляді монотерапії, так і в комплексній терапії) при лікуванні пацієнтів із гострою та хронічною ішемією мозку й пов'язаних із ними астеничних станів (Шавловський О.А., 2013). Також була продемонстрована ефективність терапії цитиколіном у пацієнтів із помірними когнітивними розладами при гострому порушенні мозкового кровообігу. Так, у пацієнтів, що приймали цитиколін, через 3 місяці було відзначено наростання сили в кінцівках, а через 6 місяців отримано достовірне поліпшення показників за шкалами, які оцінюють неврологічний дефіцит (регрес когнітивних порушень, емоційно-афективних і поведінкових розладів) (Путіліна М.В., 2009). Використання цитиколіну у відновлювальному періоді ішемічного

інсульту у хворих із помірними когнітивними порушеннями (розлади пам'яті, уваги і мислення) приводило до поліпшення когнітивних функцій вже через 10 днів після початку терапії (Шахпаронова Н.В., Кадиків А.С., Кашина Е.М., 2011).

У низці проведених досліджень показана висока ефективність цитиколіну в профілактиці й терапії помірних когнітивних розладів судинного генезу (Шавловський О.А., 2013). Застосування цитиколіну сприяє регресу когнітивних порушень, зменшує супутні емоційно-афективні та поведінкові розлади. Крім того, цитиколін здатний підсилювати дію інших лікарських засобів при лікуванні гострої цереброваскулярної патології, у тому числі тромболітиків, антиагрегантів і нейротрофіків (Бойко А.М., Кабанов А.А., 2007).

Завдяки стабілізуючому впливу на мембрану цитиколін має протинабряковий ефект і попереджає розвиток набряку мозку, а шляхом придушення фосфоліпаз A_1 , A_2 , C-D зменшує утворення вільних радикалів і посилює антиоксидантні захисні системи. Вказані вище властивості препарату дозволяють рекомендувати цитиколін для включення в схему стандартної терапії пацієнтів із запамороченням центрального генезу судинної етіології (Petrova D., Maslarov D., Angelov I., Zekin D., 2012). Ефективність нейропротекції з використанням цитиколіну продовжує активно вивчатися як в експериментальній, так і клінічній практиці. На сьогодні цитиколін — єдиний із нейропротекторів, який входить до європейських рекомендацій щодо лікування інсульту (ESO).

У висновку слід зазначити, що на ринку України представлені препарати компанії Nikopharm, а саме Нікомекс (етилметилгідроксипіридину сукцинат), Мілдрокард-Н (мельдоній) і Фармаксон (цитиколін), властивості яких мають можливість допомогти в рутинній клінічній практиці для полегшення симптомів постковідного синдрому, пов'язаних із підвищеною активністю симпатичної нервової системи та ендотеліальною дисфункцією.

Список використаної літератури

1. Chen Y. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis // *J. Med. Virol.* — 2020. — Vol. 92. — P. 418-423.
2. World Health Organisation. WHO Response in Countries [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/donate/who-response-in-countries>. Accessed 4. — May, 2020.
3. Aghagholi G., Gallo Marin B., Soliman L.B., Sellke F.W. Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review // *J. Card. Surg.* — 2020, Jun. — Vol. 35 (6). — P. 1302-1305. doi: 10.1111/jocs.14538. Режим доступу: <https://doi.org/10.1111/jocs.14538>
4. Кобилянський Ю.Ю. Особенности патогенеза коронавирусной инфекции и перспективные направления терапии [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://health-ua.com/article/60327-osobennosti-patogeneza-koronavirusnoj-infekcii-iperspektivnye-napravleniya>
5. Long B., Brady W.J., Koyfman A., Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19 // *Am. J. Emerg. Med.* — 2020. — Vol. 38 (7). — P. 1504-1507. doi:10.1016/j.ajem.2020.04.048 <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201>.

6. NICE, the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) and the Royal College of General Practitioners (RCGP) have today (30 October 2020) given more details about the forthcoming guideline on post-COVID syndrome. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-sign-and-rcgp-set-out-further-details-about-the-uk-guideline-on-management-of-the-long-term-effects-of-covid-19>
7. Post-COVID Syndrome: What Should You Do If You Have Lingering COVID-19 Symptoms? [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://www.houstonmethodist.org/blog/articles/2020/nov/post-covid-syndrome-what-should-you-do-if-you-have-lingering-covid-19-symptoms/>
8. NICE, SIGN and RCGP set out further details about the UK guideline on management of the long-term effects of COVID-19. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-sign-and-rcgp-set-out-further-details-about-the-uk-guideline-on-management-of-the-long-term-effects-of-covid-19>
9. South A.M., Diz D.I., Chappell M.C. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* Published. — 2020. — Vol. 318, No 5. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00217.2020>
10. Корекція ендотеліальної дисфункції при ішемічній хворобі серця в поєднанні з цукровим діабетом / Н.В. Снігур [та ін.] // *Ліки України*. — 2016, № 3. — С. 53-56.
11. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease. — 2019 in Wuhan, China // *JAMA, Neurology*. — 2020.
12. Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C. et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection // *N. Engl. J. Med.* — 2020. — Vol. 382. — P. 2268-2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
13. Марценковський І.А., Марценковська І.І., Здорик І.Ф. Проблеми охорони психічного здоров'я, зумовлені пандемією COVID-19. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://health-ua.com/article/60141-problemi-ohoroni-psihchnogo-zdorovya-zumovlen-pandemyu-COVID19>
14. Desforges M., LeCoupanec A., Brison É., Meessen-Pinard M., Talbot P.J. Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans // *In Infectious Diseases and Nano medicine I*. — 2014. — P. 75-96. Режим доступу: <https://health-ua.com/article/60141-problemi-ohoroni-psihchnogo-zdorovya-zumovlen-pandemyu-COVID19>
15. Valtorta N.K., Kanaan M., Gilbody S., Ronzi S., Hanratty B. Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies // *Heart*. — 2016. — Vol. 102 (13). — P. 1009-1016.
16. Holt-Lunstad J., Smith T.B., Baker M., Harris T., Stephenson D. Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review // *Perspectives on Psychological Science*. — 2015. — Vol. 10 (2). — P. 227-237.
17. Brooks S.K., Webster R.K., Smith L.E. et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence // *Lancet*. — 2020. — Vol. 395 (10227). — P. 912-920. doi:10.1016/S0140-6736(20)30460-8.
18. Yao H., Chen J.H., Xu Y.F. Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic // *Lancet Psychiatry*. — 2020. — Vol. 7 (4). — P. e21. doi:10.1016/S2215-0366(20)30090-0.

Надійшла до редакції 02.03.2021 р.

OPTIONS FOR CORRECTIONS OF THE POST-COVID SYNDROME IN ROUTINE CLINICAL PRACTICE

M.S. Cherska, Kh.M. Kucharchuk, O.A. Haiiova

Abstract

The present review article gives the results of source analysis regarding recommendations to detect, diagnose and treat the patients having post-COVID syndrome. NICE (the National Institute for Clinical Excellence, 2020) Guideline defines post-COVID syndrome as features and symptoms which develop either during or after infection corresponding to COVID-19. The products influencing endothelium and CNS play an important role in treating post-COVID syndrome. The following products of the company Nikopharm are available in the Ukrainian market: Nikomex (ethylmethylhydroxypyridine succinate), Mildrocard (meldonium) and Pharamxon (cyticoline); their clinical characteristics may help in routine clinical practice in order to ease the post-COVID syndrome caused by increased activity of the sympathetic nervous system and endothelial dysfunction: fatigue, tachycardia, asthenia, cognitive and psycho-emotional disorders, insomnia etc.

Keywords: post-COVID syndrome, endothelial dysfunction, hypersympathicotonia, cyticoline, meldonium, ethylmethylhydroxypyridine succinate.

І.О. Родіонова¹, М.І. Дземан²

¹ННЦ «Інститут біології
та медицини» Київського
національного університету імені
Тараса Шевченка

²Науково-виробничий центр
ТОВ «ЕРБІС», ПП «Лабораторія
ЕРБІС», м. Київ

АНТИТРОМБОТИЧНА ТЕРАПІЯ НА ПЕРШИХ ЕТАПАХ SARS-COV-2 АГРЕСІЇ — ВАЖЛИВИЙ ЧИННИК ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ COVID-19

Резюме. У статті з позиції лікаря-гематолога й терапевта наведено аргументи щодо доцільності застосування на амбулаторному етапі лікування SARS-CoV-2 агресії антитромботичного ефекту аспірину в дозах від 75 до 160 мг/добу протягом 7-10 днів. Застосування аспірину в комплексній терапії COVID-19 потребує ретельного вивчення в рандомізованих клінічних дослідженнях.

Ключові слова: пандемія COVID-19, антитромботична терапія, ацетилсаліцилова кислота.

Зважаючи на відсутність препаратів прямої противірусної дії в комплексній терапії COVID-19, здійснення дійового патогенетичного лікування, починаючи вже з амбулаторного етапу, має надважливе значення. Виходячи із викладеної в попередній статті* етапності патогенезу агресії SARS-CoV-2, потенційно перспективним щодо оптимізації комплексної терапії COVID-19 є раннє застосування засобів, які потенційно здатні ефективно запобігати ураженню ендотелію судин та утворенню тромбів. Прогресування на третьому етапі локального, а на четвертому й поліорганного ураження ендотелію судин вірусом SARS-CoV-2, розвиток так званого «ендотеліїту» [1, 2] та утворення тромбів [2] неминуче призводить до найгірших наслідків [3].

Як свідчить здійснений нами аналіз еволюції протоколів «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» від затвердженого наказом МОЗ України від 02 квітня 2020 року № 762 в редакціях із змінами та доповненнями, внесеними наказами від 10 квітня 2020 року № 852, 21.07.2020 № 1653, 17.09.2020 № 2116, 11.11.2020 № 2583, 20.11.2020 № 2693 до 31.12.2020 № 3094, у національних рекомендаціях вперше чітко визначено необхідність

проведення антикоагулянтної терапії низькомолекулярними гепаринами (НМГ) для запобігання розвитку тромботичних ускладнень в їх вересневому варіанті. Включення антикоагулянтної терапії в комплексну терапію COVID-19 стало важливим результатом ретельного вивчення світовою медичною спільнотою патогенезу механізмів SARS-CoV-2 агресії.

На підставі ретельно врахованого й систематизованого світового та власного досвіду авторським колективом протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», «Стандартів медичної допомоги «COVID-19» та «Посібника з профілактики та лікування COVID-19» національні рекомендації щодо боротьби із пандемією коронавірусу SARS-CoV-2 постійно оптимізуються. Тож згідно з останньою редакцією протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженого наказом МОЗ України від 31.12.2020 № 3094 [4], антикоагулянтна терапія НМГ обов'язково рекомендується до застосування в стаціонарних умовах лікування пацієнтів із середнім ступенем тяжкості, при тяжкому та критичному перебігу захворювання, а от в амбулаторних умовах її проведення допускається тільки за попередніх показань чи в разі потреби продовжувати таку після виписки із закладу охорони здоров'я. На практиці це фактично означає відсутність профілактики розвитку тромботичних

* «Практикуючий лікар», № 1, 2021, М.І. Дземан, І.О. Родіонова.
Протоколи «Надання медичної допомоги для лікування
коронавірусної хвороби» у реаліях першого року пандемії: погляд
лікаря загальної практики та гематолога

© І.О. Родіонова, М.І. Дземан

ускладнень у більшості пацієнтів із легким та середнім ступенем тяжкості COVID-19. До того ж рекомендована таким пацієнтам симптоматична терапія жарознижувальними препаратами парацетамол та ібупрофен має свої застереження, серед яких при ужитку останнього засобу у високих дозах (2400 мг на добу) чи тривалому застосуванні можливі ризики артеріальних тромботичних ускладнень. Таким чином, питання профілактики «ендотеліїту» та здійснення профілактичної антитромботичної терапії в більшості пацієнтів із легким та середнім ступенем тяжкості COVID-19 на сьогодні залишається відкритим.

Загальновідомо, що судинний ендотелій представлений на внутрішній оболонці базальної мембрани гемосудин моношаром плоских полігональних клітин загальною масою близько 1,5 кг і площею 900 м² та, згідно із сучасними уявленнями, є важливим ендокринним органом організму [5, 6]. Ендокринна активність ендотелію в забезпеченні оптимального співвідношення вазодилатуючих (дезагрегантних, протизгортальних) та вазоконстрикторних (згортальних) субстанцій є визначальною. Сама будова судинної стінки створює певну закономірність у розподілі взаємодіючих факторів згортання та вазоконстрикції, а також протизгортання і вазодилатації. Судинний ендотелій покритий слизовим серпанком-глікокаліксом. У складі останнього глікопротеїни, яким характерні антиадгезивні властивості, і невеликий шар фібрину, що зв'язує тромбін. Саме тромбоцити завдяки розпізнаванню їхніми рецепторами певних мембранних білків субендотеліального матриксу миттєво реагують на пошкодження цілісності ендотелію адгезією. Серед субстанцій, що активують тромбоцити, — тромбін, фактор активації тромбоцитів, тромбоксан, серотонін, аденозин-дифосфат (АДФ), норадреналін. Та найпотужнішим стимулом для адгезії тромбоцитів є власне колаген субендотеліального матриксу, а також тромбін [7]. Викликана будь-яким агоністом агрегація тромбоцитів завершується формуванням містків між адгезивними білками (фібриноген, фактор Віллебранда, фібронектин) і активованими рецепторами тромбоцитів. Пусковим моментом тромбозів при SARS-CoV-2 агресії є власне первинне ураження ендотелію легеневих капілярів. Клінічна практика засвідчує, що вже на цьому етапі в пацієнтів із COVID-19 спостерігається підвищення рівнів D-димеру і фібриногену, що визначає початок запального процесу в ендотелії судин. І в працях Tang N. et al. [7], Yin S. et al. [9] показано, що підвищений рівень D-димеру є несприятливою ознакою перебігу COVID-19. У подальшому, невпинно реплікуючи та руйнуючи ендотелій судин, вірус SARS-CoV-2 безпосередньо масивно виділяється безпосередньо в кров. За розвитку «ендотеліїту»

маємо масивний викид у кров фактора Віллебранда та фібронектину, потужну активацію тромбоцитів і, відповідно, розвиток тромбозів. Саме з тромбозами і пов'язана чимала частина смертельних випадків від COVID-19 [3].

У лікарській практиці уникнення поліпрагмазії є вкрай необхідною умовою досягнення комплаєнтності (усвідомленої співпраці між лікарем і пацієнтом). За ситуації викликаного в суспільстві пандемією COVID-19 посттравматичного стресового розладу це має надзвичайне значення та безпосередній вплив на лікувальний процес. Тож за умов, що склались (відсутність протівірусного препарату прямої дії), застосування на першому та другому етапах SARS-CoV-2 агресії лікувального засобу із гармонійно поєднаною жарознижувальною, знеболювальною, протизапальною й профілактичною антитромботичною дією виглядає оптимальним варіантом медикаментозної терапії. Щодо цього цікавим є досвід клінічної практики першого року пандемії стосовно більш сприятливого перебігу коронавірусної хвороби в пацієнтів, які тривалий час до і під час SARS-CoV-2 агресії здійснювали первинну профілактику серцево-судинних недуг, приймаючи ацетилсаліцилову кислоту (до 100 мг на добу). За нашими спостереженнями, у пацієнтів із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти рівень D-димеру залишався контрольованим. А в жовтні 2020 року в журналі «Anesthesia and Analgesia» вчені Мерілендського університету та інших дослідницьких центрів США оприлюднили результати своїх досліджень із цього приводу [10]. У процесі дослідження, яке проводилося вченими Медичної школи Університету Меріленда (UMSOM), було проаналізовано перебіг захворювання COVID-19 у 412 пацієнтів (середній вік — 55 років), які були госпіталізовані протягом останніх декількох місяців. Понад чверть пацієнтів із метою захисту від серцево-судинних ризиків щодня приймали низькі дози аспірину (зазвичай 81 мг) перед госпіталізацією та відразу після госпіталізації. Згідно з отриманими даними, госпіталізовані пацієнти з COVID-19, які щодня приймали низькі дози аспірину, демонстрували значно нижчу частоту ускладнень і смерті. Отже, американські дослідники-інтерністи зазначають, що аспірин не діє на сам вірус, однак може покращувати стан пацієнта, адже перешкоджає утворенню тромбів. Регулярний прийом аспірину здатний знизити ризики ускладнень і смерті при COVID-19. За їхніми даними, застосування аспірину дало можливість знизити на 44% необхідність підключення пацієнта до апарата штучної вентиляції легень, 43% — ризик надходження до реанімації і, що найбільш важливо, на 47% — ризик смерті. І співавтор дослідження, доктор Майкл Маззеффі щодо цього зауважує: «Ми вважаємо,

що запобігаючи утворенню мікротромбів, ефект розрідження крові від аспірину суттєво покращує прогноз пацієнтів із COVID-19». За цього автори відзначають, що в пацієнтів із групи аспірину під час госпіталізації не спостерігалось значного збільшення небажаних явищ, таких як сильна кровотеча. Однак дослідники попереджають, що робити занадто оптимістичні висновки за даними їхнього пілотного дослідження не варто. «Цей результат має бути підтверджений у рандомізованих клінічних дослідженнях, — зазначає провідний автор дослідження доктор Джонатан Чоу. — Якщо наш результат підтвердиться, це зробить аспірин першим широко доступним із безрецептурних ліків для зниження смертності серед пацієнтів із COVID-19». А вже в березні 2021 року ізраїльські вчені з Leumit Health Care Services, Університету Бар-Ілан і Медичного центру Бар-зілай, посилаючись на результати проведених ними досліджень, повідомили, що пацієнти, які вживали профілактичні дози аспірину, видужували в середньому на два або три дні швидше, на відміну від тих, які аспірин не приймали [11].

За цього потрібно зазначити, що в експерименті із тваринами та в клінічних дослідженнях було встановлено, що введення аспірину в профілактичних дозах при гострому респіраторному дистрес-синдромі забезпечувало високу виживаність [12]. І тут пригадаємо, що свою назву генерація новоявлених коронавірусів-патогенів SARS (SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2), власне, й отримала відповідно до основного прояву клінічної картини захворювання, яке вони викликають, — тяжкого гострого респіраторного синдрому (ТГРС — англ. severe acute respiratory syndrome, SARS). Судячи із таблиці, SARS шляху еволюційного виділення із великого сімейства коронавірусів набули здатності призводити до тяжкого гострого респіраторного синдрому [13]. Проте в дослідженнях [10] доведено, що, власне, чим вищий рівень фактора Віллебранда, тим вища ймовірність респіраторного дистресу. А як зазначалося раніше, фактор Віллебранда є важливим чинником процесу розвитку тромбозів. Саме він, взаємодіючи зі специфічними рецепторами на мембрані тромбоцитів, забезпечує їх

Таблиця. Можливі ускладнення грипу та інших вірусних ГРЗ [13]

Ускладнення	Гострі респіраторні захворювання									
	Грип	Пта-шиний грип	Пара-грип	Адено-вірусні захворювання	Рино-вірусна інфекція	Рино-синци-тійна інфекція	Рео-ві-русна інфекція	Корона-вірусна інфекція	SARS	Ентеро-вірусна інфекція
Специфічні										
Геморагічний токсичний набряк легень	+	?	-	-	-	-	-	-	+	-
Респіраторний дистрес-синдром	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-
Несправжній круп	+	?	+	+	-	+	-	+	-	-
Бронхіальна астма	+	?	-	-	+	+	-	-	?	-
Ателектази	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-
Бронхоектатична хвороба	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-
Гломерулонефрит	+	?	-	-	-	-	-	-	?	-
Менінгоенцефаліт	+	+	+	-	-	+	+	-	?	+
Арахноїдит	+	?	-	-	-	-	-	-	?	-
Синдром Гієна – Барре	+	?	-	-	-	-	-	-	?	+
Поліневрит	+	-	-	-	-	-	-	-	?	+
Синдром Рея	+	-	-	-	-	+	-	-	?	-
Синдром раптової смерті	+	-	-	-	-	+	-	-	?	-
Міокардит	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+
Ендокардит	+	-	-	-	-	-	-	-	?	+
Перикардит	-	-	-	+	-	-	-	-	?	+
Гостра ниркова недостатність	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+
Неспецифічні										
Гепатит	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+
Хвороба Педжета	-	-	-	-	-	+	-	-	?	-
Лейкоз	-	-	-	-	-	+	-	-	?	-
Зневоднення	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+
Міозит	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Тромбози	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-

Примітка: + розвивається; - не розвивається; ? не з'ясовано.

адгезію навіть при високій швидкості кровотоку і дозволяє утворювати тромби навіть у великих кровоносних судинах (як венозних, так і артеріальних). Оскільки розробка безпечної та ефективної тромбoproфілактики й стратегії лікування тромботичних ускладнень при COVID-19 набула принципово важливого значення, давайте визначимось, як із вирішенням цього надзавдання співвідносяться відомі фармакологічні ефекти аспірину.

Аспірин — торгова назва препарату ацетилсаліцилової кислоти запатентована німецьким акціонерним товариством Bayer. Це стало можливим завдяки тому, що Фелікс Хоффман 10 серпня 1897 року вперше отримав зразки ацетилсаліцилової кислоти у формі, можливі для медичного застосування [14]. Зробив він це, працюючи в лабораторії фірми *Farbenfabriken Bayer*, використовуючи метод ацетилювання. Він став першим в історії хіміком, кому вдалося отримати хімічно чисту саліцилову кислоту в стабільній формі. Сировиною для отримання ацетилсаліцилової кислоти слугувала кора дерева білої верби (*Salix alba* L.). Зрештою, лікувальні середники, що виготовлені з верби та інших багатих на саліцилат рослин, відомі ще із давньошумерських глиняних табличок, давньоєгипетського папіруса Еберса і трактатів Гіппократа. З давніх-давен вони використовувалися як жарознижувальний засіб, наприклад у вигляді відвару. Із стародавніх часів кора, заготовлена для приготування відвару, у медиків мала свою назву — *Salicis cortex*. Однак до розробки Фелікса Хоффмана всі терапевтичні засоби з кори верби мали дуже серйозний побічний ефект — вони викликали сильний біль у животі та нудоту. Тож Bayer 1 лютого 1899 року запатентувала новий лікарський засіб під торговою маркою «аспирин». Ця торгова назва є символічною і походить від слів «acetic», що підкреслює значущість ацетилювання, і *Spiraea ulmaria* — латинського найменування спіреї в'язолистої, рослини з найбільшим вмістом саліцилатів. У багатьох країнах ця торгова назва і сьогодні залишається зареєстрованим товарним знаком цієї компанії, тоді як в інших вже стала генеричною назвою. На сьогодні аспірин як препарат із комплексною протизапальною, знеболювальною, жарознижувальною, антитромботичною та імунодепресивною дією є одним із найуживаніших у клінічній практиці [15].

Отже, аспірин є оцетовокислим ефіром саліцилової кислоти, в одній молекулі якого вдало поєднані дві біологічно активні частини, що діють незалежно одна від одної: реактивна ацетильна та саліцилатна групи [16]. Більшість знеболювальних, жарознижувальних і протизапальних ефектів аспірину зумовлені

застосуванням саліцилатного компонента у високих дозах: у дорослих 0,25-1 г 3-4 рази на добу (до 3 г на добу). Конкретніше щодо цього С.А. Серик [16] дає таку градацію: від 325-600 мг — анальгивна, до 1,2 г — протизапальна. При застосуванні аспірину в дозі 100-300 мг/добу проявів вищезазначеної «саліцилатоподібної дії» не спостерігається. При низьких дозах ацетилсаліцилової кислоти залишається вираженою її фармакологічна дія, пов'язана з ацетилюванням молекулярних мішеней (яких ідентифіковано на сьогодні понад 500 [17]). У 70-х роках минулого сторіччя було встановлено, що аспірин, віддаючи свій оцтовий залишок одній із їх амінокислот активного центру білка молекулярної мішені, незворотно інгібує циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) [18]. Тут потрібно мати на увазі, що оскільки щодня в середньому оновлюється 10-12% циркулюючих тромбоцитів, то у зв'язку із незворотностю блокування аспірином синтезу тромбосану відновлення його є можливим тільки через 10 днів. За цього зазначимо, що до 160 мг блокується синтез тромбосану, і його антиагрегаційна дія ефективно реалізується іще на тлі повноцінного функціонування простагліну [19]. Простагліні є антагоністами тромбосану і протидіє агрегації тромбоцитів та викликає вазодилатацію. Його ефекти пов'язані з активацією аденілатциклази та підвищенням рівня цАМФ у тромбоцитах. За дози 160 мг починає порушуватись синтез простагліну ендотеліоцитами кровоносних судин, а понад 300 мг і блокується [3, 19, 20]. Окрім того, ацетилювання ендотеліальної NO-синтази зумовлює її активацію та веде до посилення вироблення оксиду азоту [12, 18, 21, 22]. Важливо також, що ацетилювання ЦОГ-2 призводить до трансформації профілю її активності в ліпоксигеназу, а продукція ліпоксинів зупиняє запальну реакцію. І, таким чином, антитромботичні дози аспірину мають і певний протизапальний ефект (див. рис.) [16]. Клінічна практика свідчить, що застосування ацетилсаліцилової кислоти на амбулаторному етапі лікування COVID-19 потребує прийому не більше ніж 7-10 днів. Зазначимо, що вже доведено — за потреби з аспірином можливим є й одночасне застосування нестероїдних протизапальних препаратів [23]. Зрозуміло, що у випадку із COVID-19 це потребує особливо ретельного вивчення.

Таким чином, клінічна практика та теоретичне обґрунтування дозволяють зробити висновок про те, що на амбулаторному етапі лікування антитромботичний ефект аспірину в дозах від 75 до 160 мг на добу протягом 7-10 днів у комплексній терапії SARS-CoV-2 агресії є перспективним і потребує ретельного вивчення в рандомізованих клінічних дослідженнях.

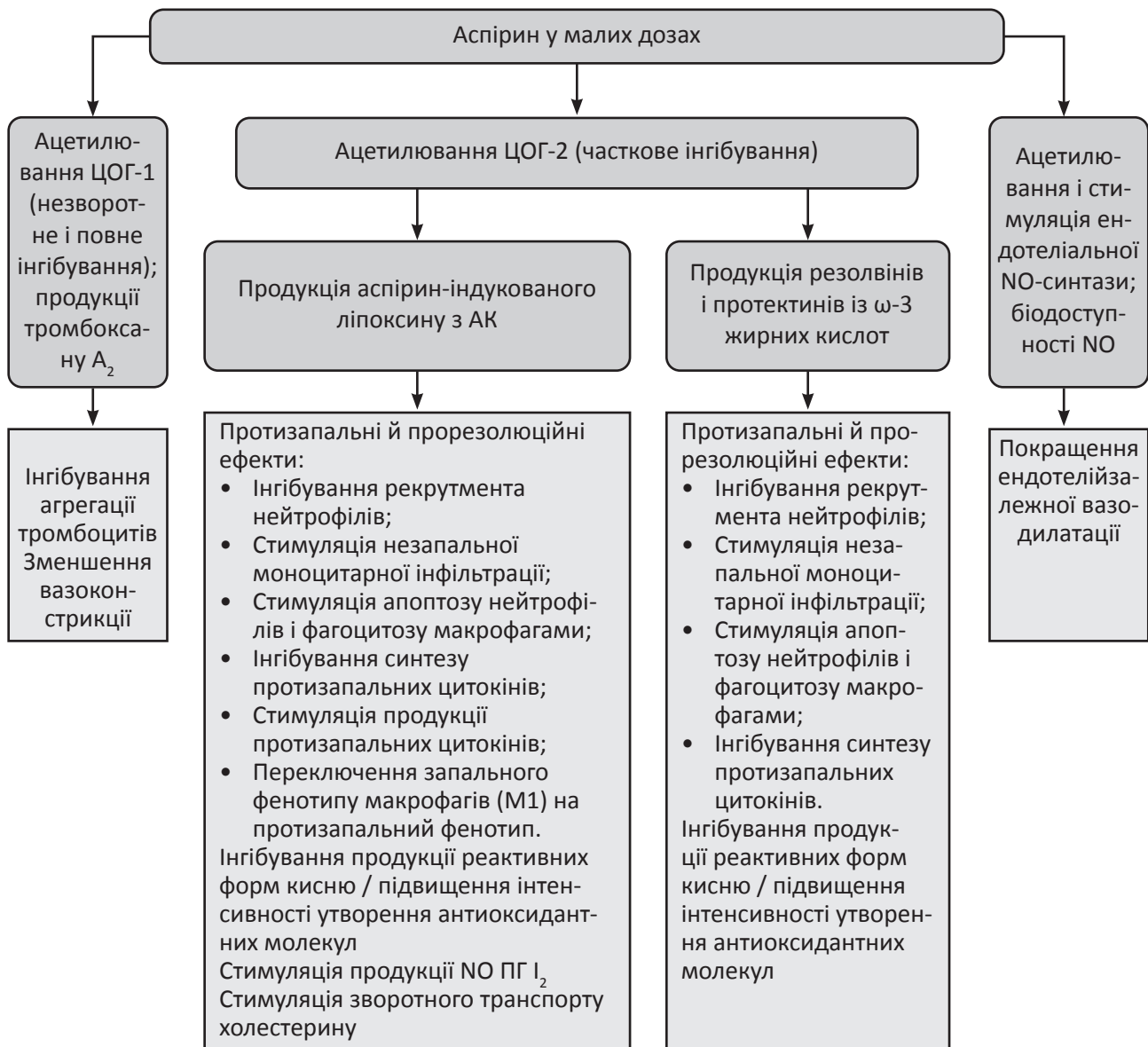


Рис. Основні протективні ефекти низьких (антитромботичних) доз аспірину, адаптовано за С.А. Серик [16] із модифікацією [12]

Примітка: ЦОГ — циклооксигеназа; АК — арахідонова кислота; ПГ I₂ — простагландин I₂ (простациклін); NO — оксид азоту.

Список використаної літератури

1. Ackermann Maximilian, Verleden Stijn E., Kuehnel Mark, Haverich Axel, Welte Tobias Laenger, Florian, Vanstapel Arno, Werlein Christopher, Stark Helge, Tzankov Alexandar, Li William W., Li Vincent W., et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* — 2020; [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://defeatcovid.ru/for-doctors/endoteliit-tromboz-i-angiogenez-sosudov-legkikh-pri-covid-19>
2. Приходько-Дибська К. COVID-19: результати аутопсії [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/183365/covid-19-rezultati-autopsiyi>
3. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients [Текст] / *Antithrombotic Trialists' Collaboration* // *BMJ.* — 2002. — Vol. 324. — P. 71-86.
4. Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)». Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 02 квітня 2020 року № 762 (в редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від «31» грудня 2020 року № 3094) [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/5/28069-dn_3094_31_12_2020_dod.pdf
5. Коркушко О.В. Возрастные особенности функционального состояния эндотелия микрососудов [Текст] / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневецкая, Г.В. Дужак // *Кровообіг та гемостаз.* — 2007. — № 4. — С. 5-10.

6. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов — основной регулятор местного кровотока [Текст] / З.А. Лупинская // *Вестник КРСУ*. — 2003. — № 7. — С. 75-82.
7. Абросимов В.Н. Антитромбоцитарные препараты [Текст] // В кн. *Ишемическая болезнь сердца: учебное пособие* / В.Н. Абросимов, Л.А. Жукова, С.И. Готов [и др.]. — 2-е изд., доп. и перераб. — Рязань: ФГОУ ВО «РязГМУ Минздрава России», 2015. — С. 120. — 209 с.
8. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia [Текст] // *J. Thromb. Haemost.* — 2020. — Vol. 18 (4). — P. 844-847.
9. Yin S., Huang M., Li D., Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2 [Текст] // *J. Thromb. Thrombolysis*. Published online April 3, 2020.
10. Chow, Jonathan H. et al. Aspirin Use is Associated with Decreased Mechanical Ventilation, ICU Admission, and In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 // *Anesthesia & Analgesia*. — 2020. — Volume Publish Ahead of Print — Issue. doi: 10.1213/ANE.0000000000005292 [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Abstract/9000/Aspirin_Use_is_Associated_with_Decreased.95423.aspx
11. Coronavirus: Aspirin may help prevent infection, Israeli study shows [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.jpost.com/health-science/coronavirus-aspirin-may-help-prevent-infection-israeli-study-shows-661682>
12. Costa A.C., Reina-Couto M., Albino-Teixeira A., Sousa T. Aspirin and blood pressure: Effects when used alone or in combination with antihypertensive drugs [Текст] // *Rev. Port. Cardiol.* — 2017. — Vol. 36, № 7-8. — P. 551-567.
13. Свінціцький А.С., Дземаман М.І. Хвороби органів дихання [Текст] / В кн.: *Внутрішня медицина: Порадник лікарю загальної практики: навчальний посібник (ВНЗ IV р. а.)* / А.С. Свінціцький, О.О. Абрагатович, П.М. Боднар та ін.; за ред. А.С. Свінціцького. — К.: ВСВ «Медицина», 2014. — С. 272-408.
14. Desborough M.J.R., Keeling D.M. The aspirin story — from willow to wonder drug [Текст] // *Br. J. Haematol.* — 2017. — Vol. 177, № 5. — P. 674-683.
15. WHO Model List of Essential Medicines, 16th list, March 2009 [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/17/sixteenth_adult_list_en.pdf
16. Серик С.А. Аспирин в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: эффективность и безопасность [Текст] / С.А. Серик // *Рациональная фармакотерапия*. — 2017. — № 3. — С. 28-44. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://rph.com.ua/ru-issue-article-1631>
17. Wang J., Zhang C.J., Zhang J., et al. Mapping sites of aspirin-induced acetylations in live cells by quantitative acid-cleavable activity-based protein profiling (QA-ABPP) [Текст] // *Sci. Rep.* — 2015. — Vol. 5. — P. 7896.
18. Schrör K., Rauch B.H. Aspirin and lipid mediators in the cardiovascular system [Текст] // *Prostaglandins Other Lipid. Mediat.* — 2015. — Vol. 121, Pt. A. — P. 17-23.
19. Долженко М.Н. До питання про взаємодію, безпеку і резистентність до аспірину [Електронний ресурс] / М.Н. Долженко. — *Електронний науково-практичний журнал про кардіологію*. — 08.03.2011. — Стаття 44. — Режим доступу: <http://www.webcardio.org/do-pytannya-pro-vzajemodiju-bezpeku-i-rezistentnist-do-aspirynu.aspx>
20. Expert Consensus Document on the use of antiplatelet agents. The Task Force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart. J.* — 2004. — Vol. 25. — P. 166-81.
21. Taubert D., Berkels R., Grosser N., et al. Aspirin induces nitric oxide release from vascular endothelium: a novel mechanism of action [Текст] // *Br. J. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 143, № 1. — P. 159-165.
22. Hennekens C.H., Schneider W.R., Pokov A., et al. A randomized trial of aspirin at clinically relevant doses and nitric oxide formation in humans [Текст] // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 15, № 4. — P. 344-348.
23. До питання одночасного застосування нестероїдних протизапальних препаратів та ацетилсаліцилової кислоти: фармакодинамічна взаємодія, ефективність, підходи до індивідуалізації призначення [Текст] / *Український ревматологічний журнал*. — 2012. — № 47. — С. 25-28. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.rheumatology.kiev.ua/article/2805/do-pitannya-odnochasnogo-zastosuvannya-nesteroidnix-protizapalnih-preparativ-ta-acetilsalicylovoi-kisloti-farmakodinamichna-vzayemodiya-efektivnist-pidxodi-do-individualizacii-priznachennya#ru>

Надійшла до редакції 22.03.2021 р.

ANTITHROMBOTIC THERAPY AT THE FIRST STAGES OF SARS-COV-2 AGGRESSION AS AN IMPORTANT FACTOR OF INCREASING THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF COVID-19: GENERAL PRACTITIONER AND HEMATOLOGIST POINT OF VIEW

I.O. Radionova, M.I. Dzeman

Abstract

From the standpoint of a hematologist and therapist, the article presents arguments regarding the expediency of using the antithrombotic effect of aspirin in doses of 75 to 160 mg/day for 7-10 days in the outpatient treatment of SARS-CoV-2. The use of aspirin in the complex therapy of COVID-19 requires careful study in randomized clinical trials.

Keywords: pandemic COVID-19, antithrombotic therapy, acetylsalicylic acid.

М.В. Власенко, А.В. Паламарчук,
П.Г. Прудіус

Вінницький національний
медичний університет
ім. М.І. Пирогова

ВУЗЛОВА ФОРМА ЗОБА: АНАМНЕЗ, КЛІНІЧНА КАРТИНА, ДІАГНОСТИКА (1-ше подання)*

Резюме. У статті наведено матеріали Методичних рекомендацій**, в яких міститься аналіз сучасного стану проблемних питань анамнезу, клінічної картини й діагностики хворих на вузлову форму зоба. Враховуючи поширеність доброякісних вузлів щитоподібної залози (ЩЗ), чітке виконання цього протоколу діагностики й тактики ведення хворих із вузловими формами зоба дозволить забезпечити раннє виявлення злоякісних пухлин ЩЗ, зменшить число непотрібних оперативних втручань при доброякісних пухлинах, що приведе до значних скорочень економічних затрат на хірургічне лікування й покращить якість життя хворих.

Ключові слова: анамнез, клінічна картина, діагностика, хворі на вузлову форму зоба.

Питання діагностики й лікування хворих на вузлову форму зоба є однією з актуальних проблем тиреоїдології. Останніми роками відмічається тенденція до збільшення числа захворювань щитоподібної залози (ЩЗ).

Вузловий нетоксичний зоб — поняття узагальнююче. Цей термін використовується до захворювань ЩЗ різної морфологічної будови: вузловий колоїдний проліферуючий зоб, пухлини ЩЗ (доброякісні та злоякісні), тиреоїдити, рідинні утворення (кіста, гематома) тощо.

Клінічно вузли ЩЗ виявляються досить часто, за результатами пальпаторного дослідження — у 3-7% населення. Поширеність клінічно прихованих тиреоїдних вузлів за результатами ультразвукової діагностики (УЗД) у загальній групі населення становить 20-76%, що відповідає даним автопсійних досліджень. До того ж у пацієнтів з одним пальпованим вузлом при УЗД виявляються додаткові утворення у 20-48% випадків. Вузли ЩЗ поширеніші в осіб похилого віку (в осіб старше від 60 років виявляється в 50%), висока поширеність у літньому віці дозволяє розглядати вузловий зоб як варіант норми (вікова інволюція ЩЗ), у жінок (у 10 разів частіше), у населення, що проживає в йододефіцитних регіонах, і в тих, хто раніше піддавався радіаційному опроміненню [10, 12, 13].

* Детальніше див.: Власенко М.В., Паламарчук А.В., Прудіус П.Г. Діагностика та лікування хворих із вузловою формою зоба. Методичні рекомендації — 2-ге вид., доп. — К.: Видавничий дім Медкнига, 2021. — 72 с. (<https://medknyha.com.ua/ru/glavnaya/>)

** Методичні рекомендації рекомендовані до друку вченою радою Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

© М.В. Власенко, А.В. Паламарчук, П.Г. Прудіус

У переважній більшості випадків вузли ЩЗ не мають клінічних проявів. У 90% випадків це «випадкове» віднайдення при проведенні УЗД. Частота раку в тиреоїдних утвореннях, які не пальпуються, сягає 5,4-7,7%. Частота раку в тиреоїдних утвореннях, які пальпуються, становить 5,0-6,5% [12, 13, 19].

Для уточнення діагнозу потрібно проводити параклінічні дослідження, на підставі яких і буде вирішуватись тактика лікування. Правильний її вибір є одним із найважливіших завдань для лікаря.

В Україні відсутній загальноприйнятий протокол стандартів діагностики та лікування вузлового зоба. Цей формуляр надає рекомендації з виконання обов'язкових і додаткових лабораторних та інструментальних досліджень, допоможе у виборі тактики лікування. Рекомендації з тактики лікування наведені з урахуванням сучасних підходів до терапії захворювань щитоподібної залози у світовій медицині. Враховуючи поширеність доброякісних вузлів ЩЗ, чітке виконання цього протоколу діагностики й тактики ведення хворих із вузловими формами зоба дозволить забезпечити раннє виявлення злоякісних пухлин ЩЗ, зменшить число непотрібних оперативних втручань при доброякісних пухлинах, що приведе до значних скорочень економічних затрат на хірургічне лікування й покращить якість життя хворих.

Використання цих методичних рекомендацій у практиці лікаря-ендокринолога, хірурга, хірурга-онколога, терапевта дозволить уніфікувати обстеження й лікування хворих із вузловим зобом у різних лікувальних закладах і гарантувати

достатній їх обсяг будь-якому пацієнту. Методичні рекомендації створені на основі Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10) з урахуванням положень МКХ-11 і призначені для ендокринологів, хірургів, онкологів, терапевтів і сімейних лікарів.

Термінологія (шифр за МКХ-10, додаток).

Зоб — патологічне збільшення розмірів ЩЗ без уточнення її функціонального стану. У сучасній ендокринології під зобом розуміють збільшення розміру ЩЗ $>18 \text{ см}^3$ у жінок і $>25 \text{ см}^3$ у чоловіків за даними ультразвукового дослідження (УЗД).

Вузловий зоб (клінічний термін) — збірне клінічне поняття, яке об'єднує всі утворення ЩЗ різної морфологічної будови, які можна виявити за допомогою пальпації та інструментальних методів дослідження (насамперед УЗД).

Клінічний діагноз «вузловий зоб» встановлюють лише при УЗ-ознаках вузла: наявність капсули, вогнищеві зміни ехогенності розміром до 1 см, без капсули — розцінюють як фокальні зміни і не виносять як клінічний діагноз.

Солітарний вузол — одиничне інкапсульоване утворення в ЩЗ.

Багатовузловий зоб — при виявленні в ЩЗ двох та більше об'ємних утворень.

Справжня кіста — інкапсульована порожнина з рідиною.

Кістозна дегенерація вузлів — вузол, який має значний кістозний компонент поряд із тканинним.

Дифузно-вузловий (або змішаний) зоб — вузол або вузли на тлі дифузного збільшення ЩЗ.

Пухлини щитоподібної залози: аденома — доброякісна поліклональна добре інкапсульована пухлина; **аденокарцинома** — злоякісна моноклональна пухлина.

Справжній вузол на тлі автоімунного тиреоїдиту — інкапсульований вузол (морфологічно вузловий колоїдний зоб) на тлі автоімунного тиреоїдиту.

Класифікація. Згідно з визначенням ВООЗ (1989 р.), класифікація вузлових форм захворювань щитоподібної залози виглядає так:

I. Вузловий колоїдний різного ступеня проліферації зоб.

II. Пухлини.

1. Епітеліальні:

- А. Доброякісні — фолікулярна аденома (макрофолікулярна колоїдна або мікрофолікулярна).
- Б. Злоякісні — фолікулярний, папілярний, медулярний, недиференційований (анопластичний) рак чи інші види (рак із клітин Гюртле).

2. Неепітеліальні пухлини: А. Доброякісні. Б. Злоякісні — фібросаркома, інші.

3. Змішані пухлини: карциносаркома; злоякісна гемангіоендотеліома; лімфосаркома; тератома.

4. Некласифіковані пухлини.

5. Пухлиноподібні ураження: кіста; абсцес; підгострий тиреоїдит (вогнищеве запалення в одній частці); хронічний лімфоцитарний тиреоїдит; аплазія однієї частки щитоподібної залози; кіста прищитоподібної залози.

Класифікація диференційованого раку щитоподібної залози за TNM

Згідно із системою TNM (8-ма ред., дійсна з 01.01.2018 р.), класифікація диференційованого раку щитоподібної залози (ДРЩЗ) виглядає так:

Категорія Т	Т-критерії
TX	Недостатньо даних для оцінки первинної пухлини
T0	Первинна пухлина не визначається
T1	Пухлина ≤ 2 см у найбільшому вимірі, обмежена тканиною щитоподібної залози
T1a	Пухлина ≤ 1 см у найбільшому вимірі, обмежена тканиною щитоподібної залози
T1b	Пухлина >1 см, але ≤ 2 см у найбільшому вимірі, обмежена тканиною щитоподібної залози
T2	Пухлина >2 см, але ≤ 4 см у найбільшому вимірі, обмежена тканиною щитоподібної залози
T3	Пухлина >4 см у найбільшому вимірі, обмежена тканиною щитоподібної залози, або пухлина будь-якого розміру з мінімальним екстратиреоїдним поширенням (поширення в M. sternohyoidales або в паратиреоїдні тканини)
T3a	Пухлина >4 см у найбільшому вимірі, обмежена тканиною щитоподібної залози
T3b	Пухлина будь-якого розміру з мінімальним екстратиреоїдним поширенням (поширення в M. sternohyoidales або в паратиреоїдні тканини)
T4	Включає в себе групу екстратиреоїдного поширення
T4a	Пухлина поширюється за межі капсули щитоподібної залози з інвазією однієї або кількох таких анатомічних структур: підшкірна клітковина, трахея, глотка, стравохід, зворотний нерв
T4b	Пухлина інфільтрує парахребцеві фасції, судини середостіння й оточує сонну артерію

Примітка. Т — первинна пухлина.

Усі категорії можуть бути поділені на: (s) солітарну пухлину і (m) мультифокальну пухлину (найбільша пухлина визначає класифікацію).

Категорія N	N-критерії
NX	Регіонарні лімфатичні вузли не можна оцінити
N0	Немає доказів регіонарного метастазування до лімфатичних вузлів
N0a	Один або кілька цитологічно або гістологічно підтверджених доброякісних лімфатичних вузлів
N0b	Немає рентгенологічних чи клінічних ознак регіонарних метастазів до лімфатичних вузлів
N1	Метастази в регіонарні вузли
N1a	Метастази до рівня VI або VII (претрахеальні, паратрахеальні, прегортанні / або верхнього середостіння) лімфатичні вузли. Це може бути одностороннє або двостороннє ураження
N1b	Метастазування до односторонніх, двосторонніх або контралатеральних бічних шийних лімфатичних вузлів (рівні I, II, III, IV або V) чи ретрофарингеальних лімфатичних вузлів

Примітка. N — регіонарні лімфатичні вузли.

Категорія М	М-критерії
M0	Ознаки віддалених метастазів відсутні
M1	Є віддалені метастази

Примітка. М — віддалені метастази.

Згідно із системою TNM (8-ма ред., дійсна з 01.01.2018 р.), прогностична клінічна класифікація з урахуванням віку пацієнтів виглядає так:

Диференційований рак щитоподібної залози

Вік пацієнта під час діагностики	T	N	M	Стадія
<55 років	T будь-яка	N будь-яка	M0	I
	T будь-яка	N будь-яка	M1	II
≥55 років	T1	N0/Nx	M0	I
	T1	N1	M0	II
	T2	N0/Nx	M0	I
	T2	N1	M0	II
	T3a/T3b	N будь-яка	M0	II
	T4a	N будь-яка	M0	III
	T4b	N будь-яка	M0	IVa
	T будь-яка	N будь-яка	M1	IVb

Анапластичний рак щитоподібної залози

T	N	M	Стадія
T1-T3a	N0/Nx	M0	IVA
T1-T3a	N1	M0	IVB
T3b	N будь-яка	M0	IVB
T4	N будь-яка	M0	IVB
T будь-яка	N будь-яка	M1	IVC

Механізм розвитку. Фактором, який сприяє розвитку колоїдного проліферуючого зоба, є як первинна, так і вторинна екзогенна йодна недостатність (виникає при надлишку в ґрунті великої кількості мікроелементів, які перешкоджають йоду переходити у воду та засвоювати його рослинами, — фтористий натрій, марганець, кобальт, залізо). Також у розвитку вузлоутворень ЩЗ велике значення мають ендогенні чинники: підвищена потреба в тиреоїдних гормонах під час статевих дозрівання, вагітності, клімаксу; знижена резорбція й порушення утилізації йоду при захворюваннях; підвищене виведення йоду під час статевих дозрівання, вагітності, при різних ендокринних порушеннях; лабільність регуляторних механізмів ЦНС (кори головного мозку та, зокрема, гіпоталамуса). До чинників виникнення вузлових форм зоба слід віднести також радіаційний вплив, одноманітне неповноцінне харчування, дефіцит в їжі білків, вітамінів, уживання продуктів, що містять струмогени, дефект ферментів, які беруть участь у синтезі й метаболізмі тиреоїдних гормонів, куріння тютюну, генетична схильність у жінок і людей похилого віку.

При йодній недостатності відбувається морфологічна перебудова залозистої тканини. Йод необхідний для утворення тиреоїдних гормонів. Низький рівень тиреоїдних гормонів у крові під

впливом регулюючого механізму зворотного зв'язку між ЩЗ і гіпофізом призводить до занадто великої секреції ТТГ гіпофізом. Позаяк нестача йоду постійна, тиреотропна гіпофізарна стимуляція є стійкою та викликає не лише активацію функції залози, а й гіперплазію тиреоїдної паренхіми, яка й може призвести до розвитку пухлиноподібного утворення.

Хронічний йодний дефіцит, який призводить до зниження інтратиреоїдної концентрації йоду, є однією з причин розвитку вузлового колоїдного зоба. Також у патогенезі формування зоба важливу роль відіграє автокринна продукція факторів росту й активація ангіогенезу, у результаті чого відбувається гіперплазія тиреоцитів. При цьому частина клітин, що мають високу проліферативну активність, через роки можуть перетворюватися у вузлове утворення, оточене власною капсулою. Процес вузлоутворення, як правило, не обмежується однією ділянкою ЩЗ або часток, унаслідок чого виникає багатовузловий зоб.

Анамнестичні фактори ризику. Хворі з вузловим зобом часто не мають ніяких скарг, а ті, які трапляються, як правило, носять неспецифічний характер. Іноді хворий помічає, що комір сорочки став вузьким, з'являється відчуття «клубка в горлі». Скарги на задишку, що може посилюватись при повороті голови, дисфагію, відчуття тиску в ділянці шиї, як правило, мають пацієнти із загруднинно розташованим вузловим зобом або з вузлами великих розмірів.

Скарги та самопочуття хворого з вузловим зобом залежать від функціонального стану ЩЗ (наявність тиреотоксикозу або гіпотиреозу).

Основними завданнями ендокринолога при веденні пацієнтів із вузловим зобом є: виключити або підтвердити наявність злоякісної пухлини ЩЗ і визначити тактику ведення цього хворого (лікування/спостереження).

Лише поєднання клінічного обстеження з необхідними допоміжними методами здатне забезпечити високу надійність і водночас захистити від помилок діагнозів.

При зборі анамнезу в пацієнтів із вузловим утворенням ЩЗ (як із доступними, так і недоступними для пальпації) потрібно враховувати таку інформацію: вік, сімейний анамнез захворювань на ЩЗ або рак, попереднє опромінення голови чи шиї, швидкість збільшення утворення на шиї, дисфонія, дисфагія й задишка, симптоми гіпо- або гіпертиреозу, використання йодовмісних ліків або добавок, проживання в умовах природного йодного дефіциту.

При фізикальному обстеженні обов'язково ретельно обстежити ЩЗ, шию та шийні лімфовузли. Необхідно визначати локалізацію, консистенцію й розмір вузла(-ів); чутливість або біль у ділянці шиї; збільшення шийних лімфовузлів.

Пальпацію ЩЗ проводять обома руками, причому лікар стає перед хворим. Великі пальці обох рук кладуть на перешийок залози і пальпують його, потім круговими рухами правого пальця обводять праву частку, лівим — ліву. Якщо залоза невеликого розміру, для того, щоб зробити її доступнішою для пальпації, чотири пальці розташовують позаду груднинно-ключично-соскового м'яза й виштовхують уперед бокову частку, причому її охоплюють спереду великим пальцем.

Пальпацію проводять легкими круговими рухами, переважно кінчиками пальців, при цьому досліджується послідовно вся маса залози — як обидві частки, так і перешийок, визначаються розміри й розташування ЩЗ, її консистенція (нормальна, із підвищеною щільністю), чутливість, наявність вузлів, їх кількість, властивості та розмір, а також наявність збільшених лімфатичних вузлів.

Визначається рухливість залози — як при ковтанні (що полегшує і пальпаторну оцінку), так і на дотик, стан шкіри та підшкірної тканини над залозою (зрощення, набряк), стан суміжних тканин, наявність пульсації і звукових коливань. У таких випадках можна застосувати й аускультацию, при якій часто виявляють різні за силою шуми над залозою, найбільш часто грубі, тривалі, що заповнюють усю систолу, а іноді й частину діастолу.

У нормі при пальпації щитоподібної залози бічні частки її не визначаються, а перешийок пропальповується у вигляді гладкого, безболісного валика щільно-еластичної однорідної консистенції, що лежить поперечно. Ширина перешийка не перевищує ширину середнього пальця руки. Залоза не спаяна із шкірою і навколишніми тканинами, легко зміщується при ковтанні.

Класифікація розмірів ЩЗ (ВООЗ, 1994, 2001)

0	Зоба немає (розміри часток ЩЗ не перевищують розміри дистальної фаланги великого пальця пацієнта)
1	Зоб пальпується, розміри часток ЩЗ більші за розмір дистальної фаланги великого пальця, але він непомітний для ока при нормальному положенні голови пацієнта (сюди відносять вузлові утворення, які не викликають збільшення самої ЩЗ)
2	Зоб пальпується та візуалізується при нормальному положенні голови пацієнта



Ознаками доброякісних вузлів ЩЗ можуть бути:

1. Тривалий перебіг без росту.
2. Проста кіста ЩЗ.
3. «Гарячий» вузол при скануванні.
4. Високі титри антитіл до ТПО.
5. Сімейний анамнез доброякісного зоба.
6. Випадки автоімунних захворювань у сім'ї.
7. Наявність симптомів гіпер- або гіпотиреозу.

До групи ризику з раку ЩЗ можуть входити такі категорії пацієнтів із вузлом будь-якого розміру в ЩЗ:

- 1) швидкий ріст вузла за короткий проміжок часу (на 50% за 6 міс.);
- 2) зміна консистенції й характеру поверхні вузла;
- 3) обмежена рухливість ЩЗ;
- 4) дитячий та юнацький вік (<14 років);
- 5) поява неприємних відчуттів у ділянці залози (утруднення дихання, особливо вночі, поява болю);
- 6) осиплість голосу, парез голосових зв'язок;
- 7) пошкодження ділянки шиї в дитинстві;
- 8) проживання на радіаційно забруднених територіях;
- 9) синдром Горнера (міоз, птоз, енофтальм);
- 10) симптоми верхньої порожнистої вени (набряклість обличчя, набухання вен шиї та верхньої частини грудної клітки, ін'єкції кон'юнктиви);
- 11) сімейний анамнез раку ЩЗ або синдром МЕН;
- 12) збільшення шийних лімфовузлів.

Майже всі ці симптоми трапляються й при доброякісних новоутвореннях щитоподібної залози. Оскільки клінічні особливості вузлів часто не дозволяють розрізняти злоякісні й доброякісні новоутворення, то для диференціальної діагностики необхідні додаткові дослідження.

Методи обстеження. Доцільно виділити вузловий зоб як клінічний стан, при якому в пацієнтів у проекції ЩЗ пальпується вузол. Як правило, величина доступного для пальпації вузла становить >10 мм. За допомогою височастотних датчиків (7,5 або 10 МГц) при УЗД можна виявити й вузли менших розмірів (недоступних для пальпації).

На етапі клінічного обстеження хворого необхідно:

- підтвердити або виключити наявність вузлоутворення в ЩЗ;
- оцінити розміри вузла та його локалізацію;
- визначити функціональний стан щитоподібної залози.

Тактика лікування пацієнтів із вузловим зобом залежить від результатів обстеження. Наявність будь-якого вузлоутворення в ЩЗ повинно бути розцінено з точки зору онкологічної настороженості. Якщо лабораторні та інструментальні методи обстеження можуть бути високоінформативними за наявності доступних для

пальпації вузлів, то при вузлах невеликих розмірів (до 10 мм у діаметрі) проведення диференціальної діагностики й трактування клінічного діагнозу буває важким.

Лабораторно-інструментальне обстеження проводиться для отримання об'єктивних характеристик розмірів вузлового утворення, його структури, а також гормонопродукуючої функції ЩЗ, необхідних для вибору методу подальшого лікування та динамічного спостереження. Лабораторно-інструментальне обстеження є важливою частиною діагностичного пошуку, ефективність якого залежить від оптимального вибору методів і правильної інтерпретації отриманих результатів.

При вузлових утвореннях ЩЗ використовуються такі лабораторно-інструментальні методи обстеження:

- 1) ультразвукове дослідження ЩЗ;
- 2) ТАБ із цитологічним і цитохімічним дослідженням;
- 3) визначення ТТГ, FT_4 , FT_3 , кальцитоніну, АТ-ТПО, АТ-рТТГ (визначення АТ у діагностичному пошуку недоцільне);
- 4) ларинготрахеоскопія, рентгенографія загруднинного простору з контрастуванням стравоходу, комп'ютерна томографія, МРТ органів ший та середостіння (за показаннями);
- 5) сканування з ^{131}I , ^{99m}Tc -пертехнетатом, технетрилом (МІВІ — метоксиізобутилзонітрил) при підозрі на патологію прищитоподібних залоз;
- 6) інтраопераційне дослідження (у разі операції).

Ультразвукова діагностика. Оптимальними для ультразвукового (УЗД) дослідження ЩЗ є датчики з частотою 7,5 і 10 МГц. Натеper використовують кольорове доплерівське картування, що дозволяє оцінити кровотік у ЩЗ.

Висока роздільна здатність УЗД дозволяє виявити утворення в ЩЗ, розміри яких становлять кілька міліметрів у діаметрі. Вони недоступні при пальпації через малі розміри чи глибинне розташування в тканині ЩЗ. Цінність УЗД полягає в можливості достовірно визначити кількість вузлів, їх локалізацію, розміри, а також ехобудову виявленого утворення: кістозну, щільну, змішану, швидкість кровотоку в ЩЗ, тканину навколо вузла [22]. Метод також цінний для спостереження за динамікою вузла.

Протокол УЗД має включати опис локалізації та розмірів утворення ЩЗ, лімфовузлів з урахуванням їх ультразвукових характеристик. Метод УЗД не може визначити морфологічну характеристику утворення, але виявляє непрямі ознаки того чи іншого захворювання, які допоможуть клініцисту проводити діагностичний пошук ефективніше й обґрунтованіше [11, 17].

Для колоїдного вузла характерними є такі ознаки: виражена гіпоехогенність, наявність чіткої капсули, може визначатися гідрофільний хало-обідок (обідок низької ехогенності) по периферії шириною 1-2 мм, що розташований навколо утворення. Водночас для аденокарциноми характерні нечіткі контури, щільна будова, знижена ехогенність із наявністю мікрокальцинатів без акустичної тіні в утворенні і/або відсутність чи нечіткість капсули, інтраваскулярний кровотік, переважання висоти вузла над шириною (вище-ніж-ширше). Часто визначаються збільшені регіонарні лімфатичні вузли у вигляді гіпоехогенних утворень округлої або овальної форми.

Ультразвукові ознаки вузлуотворень ЩЗ

Колоїдний вузол	Вузлуотворення в ЩЗ із вираженою гіпоехогенністю, має чітку капсулу, по периферії може визначатися гідрофільний хало-обідок (обідок низької ехогенності шириною 1-2 мм, що розташований навколо утворення)
Вузли з вогнищевими кістозними змінами	Вузол у частці ЩЗ із наявністю гіпоехогенних ділянок, у яких відсутній кровотік при кольоровій еходоплерографії. Має чітку капсулу.
Справжня кіста	Чітко обмежене, кулеподібне, ехонегативне, анехогенне утворення правильної форми з рівними й тонкими стінками, із гомогенним включенням, має капсулу. Кісти не завжди доброякісні (13-50% кісти пов'язані з раковими вузлами ЩЗ).
Аденома	Вузлуотворення округлої форми з чіткими контурами, інкапсульоване, зниженої ехогенності
Аденокарцинома	Утворення ЩЗ із нечіткими контурами, щільної будови, зниженої ехогенності з наявністю мікрокальцинатів без акустичної тіні в утворенні і/або відсутність чи нечіткість капсули, інтраваскулярний кровотік. Підозрілий вузол не змінюється під час натискання на нього ультразвуковим датчиком. Часто визначаються збільшені регіонарні лімфатичні вузли у вигляді гіпоехогенних утворень округлої або овальної форми.

За наявності підозрілих ультразвукових ознак необхідно оцінити рухливість голосових складок. У разі неможливості візуалізації голосових складок показана фібрларингоскопія.

Найважливішим діагностичним етапом УЗД є дослідження регіонарних лімфовузлів, при якому оцінюють такі ознаки: розмір (необхідно оцінювати діаметр або передньозадній розмір, а не довжину для всіх шийних лімфовузлів; окрім II рівня, діаметр не більше ніж 6 мм, для II рівня — не більше ніж 7-8 мм), співвідношення довгої і короткої осі, наявність/відсутність воріт, кістозні зміни, точкові гіперехогенні включення (мікрокальцинати), характер васкуляризації (ворота або весь лімфовузол), підвищення ехогенності лімфовузла (схожість із нормальною тканиною ЩЗ).

Найспецифічнішими ознаками, що дозволяють запідозрити метастатичне ураження лімфовузла, є мікрокальцинати, кістозний компонент, периферична васкуляризація, схожість тканини

лімфовузла з тканиною ЩЗ; менш специфічними є збільшення розмірів, заокругленість контурів, відсутність воріт.

Ультразвукове дослідження не рекомендується як скринінговий метод дослідження населення загалом, у пацієнтів із нормальними даними пальпації ЩЗ і низьким клінічним ризиком тиреоїдного раку. Ультразвукове дослідження рекомендується проводити в таких випадках: пацієнтам із ризиком тиреоїдної злоякісності, пацієнтам із пальпованими вузлами ЩЗ або багатовузловим зобом, пацієнтам із лімфаденопатією, підозрою на злоякісність, пацієнтам із пухлиною на шиї, підозрою на пухлину ЩЗ [9, 12, 18].

У світовій клінічній практиці для ультразвукової класифікації вузлової патології ЩЗ та оцінки ризику злоякісності застосовується значна кількість спеціально розроблених класифікаційних систем і шкал [3]. На цей момент у клінічній практиці застосовуються кілька модифікацій TI-RADS: чилійська [14], українська [1, 2], корейська [15] і французька [21, 24]. Ці модифікації не мають принципових відмінностей і становлять єдину концепцію ультразвукової диференціальної діагностики вузлової патології ЩЗ для визначення подальшої клінічної тактики.

Класифікаційні типи вузлових утворень ЩЗ за даними УЗД (тип за TI-RADS) [1, 2]

Категорія за TI-RADS	Ультразвуковий тип вузла	Ризик злоякісності	Показання до ТАБ
TI-RADS1	Нормальна ЩЗ без вогнищевих змін	0%	Немає
TI-RADS2	Доброякісні зміни: • колоїдний вузол 1-го типу (анехогенний із гіперехогенним включенням «хвіст комети», невакуляризований); • колоїдний вузол 2-го типу (без капсули, змішаної структури, із чіткими контурами, гіперехогенними включеннями, вакуляризований, «губчастий вузол»); • псевдовузол Хашимото 1-го типу (гіпер- чи ізехогенний, частково інкапсульований із периферичною вакуляризациєю, на тлі тиреоїдиту Хашимото); • підгострий тиреоїдит; • хвороба Грейвса;	0%	Спостереження, ТАБ не показана
TI-RADS3	• колоїдний вузол 3-го типу (гіпоехогенний, із чітким контуром, солідний чи змішаний із вираженою вакуляризациєю, можливі кальцинати); • колоїдний вузол 4-го типу (без капсули, змішаної структури, із солідним компонентом, ізехогенний, із нерівним контуром, вакуляризований, із гіперехогенними включеннями, наявні збільшені шийні лімфовузли);	0-10%	Спостереження, ТАБ

TI-RADS3	• псевдовузол Хашимото 2-го типу (гіпоехогенний, із нерівним контуром, частково інкапсульований із периферичною вакуляризациєю, на тлі тиреоїдиту Хашимото); • кістозний вузол (із капсулою, вираженим рідким компонентом, пристінковими солідними розростаннями, вакуляризований)	0-10%	Спостереження, ТАБ
TI-RADS4a	Проміжно-підозрілі зміни — 1-3 підозрілих ознак із перерахованих: мікрокальцинати, нерівний/нечіткий контур, екстратиреоїдне поширення, диспропорція «вище-ніж-ширше», кальцинація з невеликим екструзивним компонентом у м'якій тканині	10-30%	ТАБ
TI-RADS4b	Проміжно-підозрілі зміни — 4-5 підозрілих ознак із перерахованих: мікрокальцинати, нерівний/нечіткий контур, екстратиреоїдне поширення, диспропорція «вище-ніж-ширше», кальцинація з невеликим екструзивним компонентом у м'якій тканині	90%	ТАБ
TI-RADS5	Верифікований злоякісний вузол	100%	

Американським коледжем радіології (ACR) запропонована система оцінки вузлів ЩЗ за даними ультразвукового дослідження (ACR TI-RADS). Вона ґрунтується на УЗ-ознаках, що пов'язані зі структурою, ехогенністю, формою, контурами, ехогенними включеннями. Бали нараховуються за всі УЗ-ознаки, додатково нараховуються бали за «найпідозріліші» ознаки [20, 22].

Класифікаційні типи вузлових утворень ЩЗ за даними УЗД (за ACR TI-RADS) [22]

Категорія	Ознака	Бали
Ехоструктура (вибрати одну)	кістозна або цілком кістозна	0 балів
	губчаста	0 балів
	змішана солідно-кістозна	1 бал
	солідна або цілком солідна	2 бали
Ехогенність (вибрати одну)	анехогенна	0 балів
	гіпер- або ізехогенна	1 бал
	гіпоехогенна	2 бали
	виражено гіпоехогенна	3 бали
Форма (вибрати одну)	«ширше-ніж-вище»	0 балів
	«вище-ніж-ширше»	3 бали
Контур (вибрати одну)	рівний	0 балів
	не визначається	0 балів
	нерівний або часточковий	2 бали
	екстратиреоїдне поширення	3 бали
Включення (вибрати одну або більше)	відсутні або великі артефакти за типом «хвоста комети»	0 балів
	макрокальцинати	1 бал
	периферична кальцифікація	2 бали
	мікрокальцинати	3 бали

Рекомендації щодо ведення вузлів ЩЗ засновані на категорії вузла за системою **ACR TI-RADS** і його максимальному діаметрі [22].

Категорія	Рекомендації з ведення
TR1 (0 балів): Доброякісні	Немає потреби в ТАБ
TR2 (2 бали): Немає підозри на злоякісність	Немає потреби в ТАБ
TR3 (3 бали): Вірогідно доброякісні зміни	ТАБ, якщо вузол $\geq 2,5$ см; спостереження, якщо $\geq 1,5$ см
TR4 (4-6 балів): Помірна підозра на злоякісність	ТАБ, якщо вузол $\geq 1,5$ см; спостереження, якщо ≥ 1 см
TR5 (7 балів): Високий ризик злоякісності	ТАБ, якщо вузол ≥ 1 см; спостереження, якщо $\geq 0,5$ см

Для уніфікованого підходу до інтерпретації отриманих даних при ультразвуковій візуалізації ЩЗ можна користуватися **TI-RADS калькулятором** (<http://tiradscalculator.com/>).

Якою ж повинна бути тактика ведення хворих, якщо випадково при УЗД виявлено утворення в щитоподібній залозі?

Чи є виявлений при УЗД і недоступний при пальпації вузол розміром < 1 см раком щитоподібної залози, якою повинна бути тактика в таких випадках?

На ці запитання дає відповідь тонкогіркова пункційна аспіраційна біопсія.

Тонкогіркова пункційна біопсія. Тонкогіркова пункційна аспіраційна біопсія (ТАБ) вважається основним методом діагностики новоутворень ЩЗ [5]. Процедура — проста, безпечна, порівняно дешева й може виконуватись в амбулаторних умовах.

Перевагами ТАБ є:

- 1) високий рівень достовірного діагнозу (80-97%);
- 2) встановлення нозологічного діагнозу на ранніх стадіях;
- 3) діагностика до операції;
- 4) відсутність клітинної дисемінації при біопсії злоякісних пухлин ЩЗ;
- 5) мала травматичність;
- 6) невеликий відсоток ускладнень;
- 7) амбулаторна процедура;
- 8) можливість швидкого отримання результату.

Недоліки ТАБ: матеріал із дослідження лише з однієї зони, можливі ускладнення (кровотеча, перфорація) й отримання неінформативних матеріалів.

Показаннями до проведення пункційної біопсії (консенсус ААСЕ/ЕТА, 2010) [12] є:

- 1) солідні й гіпоехогенні вузли > 1 см у діаметрі;
- 2) вузли будь-якого розміру з ознаками інвазивного росту через капсулу або при підозрі на шийні метастази;
- 3) вузли будь-якого розміру при вказівках на опромінення голови та шиї в анамнезі, особливо в дитинстві;

- 4) за наявності папілярного/медулярного раку ЩЗ або синдрому МЕН-2 у кровних родичів;
- 5) після попередніх операцій із приводу тиреоїдного раку;
- 6) при підвищеному рівні кальцитоніну крові;
- 7) вузли < 1 см за наявності ультразвукових ознак малігнізації.

Поєднання двох і більше критеріїв різко збільшує ймовірність раку у вузлі. Сцинтиграфічні «гарячі» вузли не потребують проведення ТАБ. Кількість пунктів з одного вузла має бути не менше ніж три. При багатовузловому зобі проводити біопсію необхідно не найбільших вузлів, а вузлів із підозрілими УЗ-характеристиками і «холодних» вузлів за даними сканування. За наявності збільшених лімфовузлів необхідно пунктувати і підозрілий вузол ЩЗ, і лімфовузол.

При проведенні пункційної біопсії при вузловому зобі отримують, як правило, колоїд і тиреоцити. Співвідношення цих компонентів характеризує тип зоба: у тому випадку, коли переважає колоїд, то це колоїдний зоб; за наявності великої кількості тиреоцитів — проліферуючий зоб. Результати ТАБ слід вважати діагностично інформативними, якщо наявні щонайменше 6 груп добре збережених клітин тиреоїдного епітелію мінімум із 10 клітин кожна.

Сонографічні критерії для виконання ТАБ тиреоїдних вузлів (АТА, 2015) [13]

Ступінь підозри	УЗ-ознаки	Ризик раку	ТАБ доцільною є при розмірі
Високий	Солідний гіпоехогенний вузол або солідно-гіпоехогенний компонент у частково кістозному вузлі з однією чи більше ознаками: нечіткі краї, мікрокальцифікати, форма з висотою, що більша за ширину, кальцифікований обідок із невеликим проникненням м'якотканного компонента, ознаками екстратиреоїдної інвазії	70-90%	≥ 1 см
Проміжний	Гіпоехогенний солідний вузол із гладенькими рівними краями без мікрокальцифікатів, ознак екстратиреоїдної інвазії або висоти, яка більша за ширину	10-20%	≥ 1 см
Низький	Ізоехогенний або гіперехогенний солідний вузол чи частково кістозний вузол з ексцентричною солідною ділянкою без мікрокальцифікатів, ознак екстратиреоїдної інвазії або висоти, яка більша за ширину	5-10%	$\geq 1,5$ см
Дуже низький	Губчастий або частково кістозний вузол без зазначених вище сонографічних ознак	$< 3\%$	≥ 2 см
Доброякісний	Чиста кіста (без солідного компонента)	$< 1\%$	не потрібна

Варіанти результатів цитологічних висновків тиреоїдних вузлів (Bethesda System, 2017) [7, 8, 23]:

Клас 1. Неінформативні (неадекватний або недостатній матеріал): лише кіста, безклітинний матеріал, переважають елементи крові, артефакт згортання тощо — ризик раку — 5-10%.

Клас 2. Доброякісні (або негативні до діагнозу раку): колоїдні чи аденоматозні вузли, Хашимото або гранулематозний тиреоїдити — ризик раку — 0-3%.

Клас 3. Атипія неясного значення (AUS) або фолікулярне ураження неясного значення (FLUS): вказати, чи є клітини Гюртле онкоцитарного типу — ризик раку — 6-18%.

Клас 4. Фолікулярна неоплазія (пухлина) або підозра на фолікулярну неоплазію (Fn/SFn): усі зразки фолікулярної будови, у тому числі фолікулярні неоплазії, Гюртле-клітинні ураження, фолікулярний варіант папілярного раку — ризик раку — 10-40%.

Клас 5. Підозра на злоякісний процес — SFM (для папілярної, медулярної, метастатичної карциноми, для лімфоми тощо): зразки, які мають ознаки малігнізації, але не містять усіх діагностичних критеріїв раку — ризик раку — 45-60%.

Клас 6. Злоякісні (папілярна карцинома ЩЗ, погано диференційована карцинома, медулярна ЩЗ, недиференційована або анапластична карцинома, плоскоклітинна карцинома, карцинома зі змішаними ознаками — вказати, метастатична карцинома, неходжкінські лімфоми тощо) — 94-96%.

Ризик малігнізації залежить від характеру атипії. **Bethesda System (2017)** рекомендує підкласифікацію атипії, навіть якщо це не впливає на ведення пацієнта:

- (I) **Цитологічна атипія** — може бути однією з кількох різних форм: фокальні ядерні зміни; великі, але помірні ядерні зміни; атипові клітини кісти або «гістіоцитарні» клітини.
- (II) **Архітектурна атипія** — клітинний зразок, який складається переважно з мікрофолікулів.
- (III) **Цитологічна та архітектурна атипії** — не є взаємовиключними.
- (IV) **Клітини Гюртле AUS/FLUS** — клітинний зразок, який складається виключно з клітин Гюртле. Альтернативно, AUS/FLUS можна використовувати для помірного або явного клітинного зразків, що складаються виключно (або майже виключно) із клітин Гюртле, якщо клінічна ситуація передбачає доброякісний вузол клітин Гюртле, наприклад при хронічному лімфоцитарному (Хашимото) тиреоїдиті або багатовузловому зобі.

Оцінка ризику малігнізації й тактика лікування хворих із вузлами ЩЗ залежно від результатів аспіраційної бiопсії (Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology, 2017) [8]

Тип цитологічного висновку	Ризик малігнізації, %	Тактика ведення
Неінформативні	5-10	Повторна ТАБ під контролем УЗД
Доброякісні	0-3	Клінічне та УЗ-спостереження
Атипія / Фолікулярна неоплазія невизначеного значення	6-18	Повторна ТАБ, молекулярне тестування або лобектомія
Фолікулярна неоплазія / Підозра на фолікулярну неоплазію	10-40	Молекулярне тестування або лобектомія
Підозра на злоякісний процес	45-60	Майже тотальна тиреоїдектомія або лобектомія
Злоякісні	94-96	Майже тотальна тиреоїдектомія або лобектомія

Збільшення розмірів доброякісного вузлового утворення саме по собі в більшості випадків не є показанням до повторної ТАБ. ТАБ є методом первинної морфологічної діагностики, але не методом динамічного спостереження при цитологічних верифікованих доброякісних вузлових утвореннях ЩЗ. При отриманні доброякісного цитологічного висновку з вузла з явними підозрілими ультразвуковими ознаками ТАБ необхідно повторити найближчим часом. При кістозних анехогенних вузлах, незалежно від розмірів, ТАБ діагностичного значення не має, але може бути виконана з лікувальною метою евакуації рідини й ліквідації косметичного дефекту або синдрому компресії навколишніх органів. При виявленні на УЗД змінених регіонарних лімфовузлів показана їх прицільна ТАБ, діагностична точність якої підвищується при дослідженні змиву з голки на тиреоглобулін або кальцитонін залежно від передбачуваної морфологічної форми раку ЩЗ. Після пункції зміненого лімфовузла голка промивається фізіологічним розчином, пробірка з яким відправляється в лабораторію для визначення тиреоглобуліну або кальцитоніну. Для метастатичного ураження лімфовузлів характерною є дуже висока концентрація цих гормонів у змиві з голки (зазвичай понад 1000 пг/мл).

Молекулярні та імуногістохімічні маркери можуть поліпшити точність цитологічного діагнозу, однак вони не мають стабільної передбачуваної цінності стосовно злоякісності, їх використання ще досить вартісне й обмежене спеціалізованими центрами.

Актуальним завданням є диференціювання безпечних вузлів ЩЗ від ракових пухлин, а при підтвердженні діагнозу онкологічного захворювання — розрізнення безпечного новоутворення, новоутворення, що повільно зростає, та агресивного із загрозою для життя. Вирішити ці завдання дозволяє генетичне дослідження

цитологічного матеріалу. На ринку розвинених країн з'явилися набори для молекулярно-біологічних і генетичних досліджень утворень ЩЗ — панель найчастіших мутацій, що призводять до раку ЩЗ (Mutational analysis panel), і класифікатор експресії генів (Gene expression classifier). Якщо спостерігаються дві та більше мутацій, то ризик розвитку агресивного раку вважають високим, що потребує застосування активної лікувальної тактики. Виявлення найчастіших мутацій на практиці дозволяє зменшити вдвічі кількість невиправданих оперативних втручань на ЩЗ. У разі поєднання обох методів точність діагностики зростає ще більше [13].

Відповідно до рекомендацій Американської тиреоїдологічної асоціації з вузлового зоба [13] і системи класифікації цитопатології щитоподібної залози Bethesda, 2017 [8] генетичне дослідження має входити в стандарт діагностики при отриманні таких результатів цитологічного висновку, як атипія неясного значення, фолікулярна і підозра на злоякісний процес (відповідно до критеріїв класифікаційної системи Bethesda III, IV, V діагностичні категорії).

Лабораторна діагностика. Оцінка тиреоїдного статусу хворого з вузовими формами зоба є обов'язковою. Визначення концентрації тиреоїдних гормонів (вільного T_4 , вільного T_3) і тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ) дозволяє виявити гіпо- й гіпертиреоз, що потребує призначення специфічного лікування. Визначення цих гормонів потрібне при проведенні консервативного лікування вузлового зоба препаратами тиреоїдних гормонів для контролю адекватності терапії.

Тиреотоксикоз спостерігається при токсичній аденомі ЩЗ, дифузному токсичному зобі та багатовузловому токсичному зобі. Токсична аденома, за рідкісним винятком, є доброякісною пухлиною. При дифузному токсичному зобі злоякісні новоутворення ЩЗ трапляються досить часто. Навпаки, при багатовузловому токсичному зобі злоякісні новоутворення виявляються дуже рідко. Слід пам'ятати й про те, що у хворих похилого віку в 15-20% випадків трапляється багатовузловий токсичний зоб. Гіпертиреоз при багатовузловому токсичному зобі зумовлений наявністю автономно функціонуючих (ТТГ-незалежних) вузлів, які продукують надлишкову кількість тиреоїдних гормонів. **Клінічна картина тиреотоксикозу при багатовузловому токсичному зобі**, на відміну від дифузного токсичного зоба, менш виражена, часто перебігає моносимптомно та проявляється кардіологічними порушеннями у вигляді пароксизмальної тахікардії, миготливої аритмії, серцевої недостатності — лікування кардіологічними препаратами в цих випадках малоефективне. Єдиним методом діагностики тиреотоксикозу є визначення концентрації ТТГ

і FT_3 , FT_4 в крові. Лікування хворих препаратами тиреоїдних гормонів і йод-препаратами призведе до загострення тиреотоксикозу. Ця група хворих потребує оперативного лікування після попередньої медикаментозної підготовки тиреостатиками.

Підвищення вмісту тиреоглобуліну (ТГ) у крові спостерігається при захворюваннях ЩЗ, які перебігають із тиреотоксикозом. Підвищення вмісту ТГ виявляють протягом 2-3 тижнів після пункційної біопсії, а також протягом 1-2 місяців після операції на ЩЗ. Концентрація ТГ не є диференціальним маркером доброякісних і злоякісних пухлин. Тому визначення рівня ТГ перед видаленням новоутворення ЩЗ не потрібне. Водночас рівень ТГ є високоінформативним показником післяопераційного стану хворих із диференційованими формами раку (на частку таких раків припадає до 90% усіх злоякісних новоутворень ЩЗ); при прогресуванні захворювання після нерадикальної операції, рецидивах і метастазуванні вміст тиреоглобуліну в крові підвищується. ТГ визначається паралельно з АТ до ТГ.

Кальцитонін (КТ) є найважливішим маркером медулярного (С-клітинного) раку ЩЗ (МРЩЗ). Підвищений рівень КТ у сироватці дуже специфічно вказує на наявність МРЩЗ, а при проведенні лікування — на рецидив або метастазування. Дослідження кальцитоніну є обов'язковим за наявності сімейного анамнезу або в разі підозри на медулярний рак чи синдром МЕН-2. На доклінічних стадіях пухлини базальний рівень КТ може не виходити за межі норми, у цьому випадку необхідно застосувати один із стимуляційних тестів:

- пентагастриновий тест — пентагастрин вводять внутрішньовенно з розрахунку 0,5 мкг/кг протягом 15 с; КТ визначають до та через 2 і 5 хв після введення;
- кальцієвий тест — після забору крові з вени для визначення рівня базального КТ пацієнту внутрішньовенно болюсно протягом 30 с вводять глюконат кальцію з розрахунку 2,5 мг (0,27 мл 10% розчину) на 1 кг маси тіла. При масі тіла пацієнта понад 70 кг вводять 20 мл розчину. Стимульований рівень КТ визначається через 2 і 5 хв після введення розчину. Підвищення рівня як базального, так і стимульованого КТ понад 100 пг/мл є вкрай підозрілим щодо МРЩЗ, підвищення рівня стимульованого КТ менше ніж 60 пг/мл слід розглядати як фізіологічну відповідь, підвищення рівня стимульованого КТ від 60 до 100 пг/мл потребує динамічного спостереження (проведення проби через 6-12 місяців). Особливу увагу слід приділяти кратності підвищення рівня КТ під час стимуляційних тестів, при МРЩЗ вона збільшується в 3-4 рази. Європейська тиреоїдологічна асоціація [16] рекомендує

визначати КТ усім пацієнтам із вузловим зобом. Рівень КТ має визначатися разом із ТТГ на першому діагностичному етапі до проведення пункційної біопсії за дотримання таких умов: дослідження КТ не повинно проводитися за відсутності вузлового зоба; дослідження КТ показане лише за наявності вузлів, визначених за даними УЗД; за незначного підвищення базального КТ (у діапазоні від 10 до 60 пг/мл) показане проведення стимуляційних проб, у кожному випадку слід виключити інші причини підвищення КТ.

Для діагностики аутоімунних захворювань ЩЗ потрібно визначити рівні антитіл до тиреопероксидази й рецептора ТТГ.

Радіоізотопне дослідження (сканування) — допоміжний метод диференціальної діагностики захворювань ЩЗ. Як правило, використовують радіоізотопи ^{99m}Tc -пертехнетат або йоду (^{123}I , ^{131}I). На сканограмі видно «холодні» вузли (які не накопичують ізотоп), «гарячі» вузли (накопичують ізотоп більше, ніж тканина ЩЗ) або вузли з проміжним включенням ізотопів. Порівняльний анамнез результатів передопераційного сканування й результату гістологічного дослідження матеріалу, отриманого під час операції, показує, що злоякісні вузли частіше бувають «холодними», доброякісні — «гарячими». Але далеко не всі «холодні» вузли є злоякісними новоутвореннями, і навпаки, не всі «гарячі» вузли — доброякісні. Частота злоякісних пухлин у цих «вузлах» становить 5-8%. Можна зробити висновок про те, що передопераційне сканування ЩЗ не дає чіткої інформації про природу вузла. Тому радіоізотопне сканування проводиться при вузловому зобі при субклінічному або маніфестному тиреотоксикозі для диференціальної діагностики функціональної автономії та інших причин тиреотоксикозу. Воно не є інформативним для первинної діагностики вузлового зоба (для виявлення вузлів і оцінки їх розмірів), а також для первинної діагностики РЩЗ. Цей метод не конкурує з ТАБ для визначення ризику злоякісності вузла ЩЗ. Метод ізотопного сканування може бути корисним для діагностики загруднинного зоба, ектопованої тканини ЩЗ і метастазів високодиференційованого раку щитоподібної залози.

Інші методи дослідження. Комп'ютерна томографія застосовується для оцінки синдрому компресії трахеї за наявності відповідних скарг, для виявлення загруднинно розташованого зоба, залишкової пухлинної тканини й рецидиву пухлини під час післяопераційного обстеження хворих на рак щитоподібної залози, а також для оцінки регіонарних лімфатичних вузлів.

Рентгенографія органів ший з контрастуванням стравоходу і МРТ є малоінформативними методами.

Диференціальний діагноз. Основним завданням ендокринолога є проведення диференціальної діагностики вузлових утворень ЩЗ. Для цього можуть бути використані методи, які згадані вище. Ще раз наголосимо, що основне значення в диференціальній діагностиці вузлових утворень ЩЗ має пункційна біопсія під контролем УЗД. Пункційна біопсія показана при всіх вузлових утвореннях діаметром >10 мм. Утворення меншого розміру, якщо вони не пальпуються, клінічного значення не мають. Пункційна біопсія проводиться за наявності ознак малігнізації та збільшення вузла в розмірах.

Нижче наводимо найхарактерніші клінічні й інструментально-лабораторні дані, за якими можна судити про морфологічну природу вузлових утворень у пацієнта.

Диференціальний діагноз РЩЗ і доброякісних утворень ЩЗ

Методи обстеження	Рак ЩЗ	Аденома/вузловий зоб
Анамнез	- Наявність раку ЩЗ у родичів - Опромінення ЩЗ, голови, ший в анамнезі	Анамнез неускладнений
Клінічна картина	- Солітарний вузол - Вузол у чоловіків будь-якого віку - Вузол у жінок віком понад 40 років або до 25 років - Вузол болить при пальпації - Швидкий ріст вузла - Дисфагія	- Багатовузловий зоб - Вузол у жінок віком 25-55 років - Вузол при пальпації не болить - Відсутність швидкого росту вузла
Інструментальні методи	- Підозра на рак при УЗД (гіпоехогенність, нечіткі межі вузла, посилений кровотік у вузлі, зміни лімфатичних вузлів) - Цитологічна картина раку ЩЗ	Цитологічна картина аденоми, вузлового колоїдного зоба

Диференціальний діагноз вузлового еутиреоїдного зоба, токсичної аденоми, багатовузлового токсичного зоба

Критерії	Багатовузловий еутиреоїдний зоб	Токсична аденома	Багатовузловий токсичний зоб
Вид зоба	Великий зоб із багатьма вузлами	Солітарний вузол	Великий зоб із багатьма вузлами
ТТГ, vT_4 , vT_3	Норма	Субклінічний (ТТГ — знижений, vT_4 , vT_3 — у нормі) або маніфестний (ТТГ — знижений, високий рівень тиреоїдних гормонів). Тиреотоксикоз — нерідко ізольований, vT_3 — тиреотоксикоз (ТТГ — знижений, vT_4 — у нормі, vT_3 — високий)	
Тривалість наявності зоба/вузла до розвитку тиреотоксикозу	Тиреотоксикозу немає	Роки	Багато років
Вік	Від 45 років	30-70 років	50-70 років
Важкість тиреотоксикозу	Відсутній	Завжди середня	Середня або тяжка

Диференціальний діагноз вузлового колоїдного зоба з гіпертрофічною формою хронічного аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) та вогнищевою формою підгострого тиреоїдиту

Характеристика	Вуловий колоїдний (еутиреоїдний) зоб	Вогнищева форма підгострого тиреоїдиту	Хронічний аутоімунний тиреоїдит (гіпертрофічна форма з утворенням псевдовузлів)
Тривалість існування	Роки (довго, інколи віднаходиться випадково)	Швидкий клінічний розвиток (дні). Варіабельність клінічної картини	Роки
Клінічні прояви	Практично безсимптомно, в окремих випадках незначний біль при пальпації	Різкий біль під час пальпації, поворотів голови. Швидка (дні) нормалізація при терапії глюкокортикоїдами	У фазі еутиреозу симптоматика відсутня (зоб, доступне пальпації вузлове утворення). Можливе чергування фаз тиреотоксикозу (хашитоксикоз), еутиреозу, гіпотиреозу
Лабораторні дані	Еутиреоз	Збільшена ШОЕ, у фазі загострення — тиреотоксикоз	Рівень тиреоїдних гормонів відповідає стадії АІТ (еутиреоз, тиреотоксикоз, гіпотиреоз). Високі титри антитіл до тиреопероксидази
УЗД	Утворення різної ехогенності з чіткою капсулою	Гіпоехогенна ділянка в тканині щитоподібної залози без чіткої капсули	Неоднорідна за ехогенністю ділянка без капсули на тлі характерної зміненої картини при АІТ
Цитологічна картина	Розтягнення фолікулів, багато колоїду, сплюснення тиреоцитів, ядерні клітини без фігур мітозу	Гігантські клітини сторонніх тіл, дистрофія фолікулярного епітелію, гістіоцити	Лімфоцитарна інфільтрація, В-клітинна трансформація (клітини Гюртле — Ашкеназі)

Після визначення характеру патологічного процесу в ЩЗ перед лікарем постає завдання вибору тактики ведення хворого. Вирішальною є наявність ознак малігнізації тканини ЩЗ, виявленої під час цитологічного дослідження. При підозрі на злоякісність процесу хворому терміново рекомендується радикальне (оперативне) лікування, обсяг якого залежить від поширеності процесу.

Якщо у хворого немає факторів ризику і/або при обстеженні немає підозри на злоякісність процесу в ЩЗ, тактика його лікування може проводитись у вигляді:

- 1) динамічного спостереження;
- 2) консервативного лікування (медикаментозне);
- 3) радіойодтерапії;
- 4) малоінвазивних втручань (етанолова склеротерапія, лазер-індукована термотерапія та радіочастотна абляція вузлів ЩЗ);
- 5) хірургічного втручання [12].

Враховуючи те, що переважна більшість колоїдних проліферуючих вулових утворень — це непухлики утворення без порушення функції ЩЗ, які мають невеликий розмір, що не є загрозою компресії або становить косметичну проблему, їх патологічне значення для організму найчастіше сумнівне. Особливо це стосується дрібних, випадково виявлених вузлів. Таким чином, при виявленні вулового (багатовулового) проліферуючого зоба активне медикаментозне і, тим більше, інвазивне втручання (операція, склеротерапія тощо) у більшості випадків не є обов'язковим.

Список використаної літератури

1. Зубов А.Д., Чирков Ю.Э., Чердиченко С.И., Губанов Д.М. THIRADS: ультразвуковая классификация узлов щитовидной железы // Промежева діагностика, промєнева терапія. — 2010. — № 3. — С. 33-38.
2. Зубов А.Д., Сенченко О.В. Алгоритмы обследования больных с узловыми образованиями щитовидной железы: современное состояние вопроса и собственный опыт // Кубанский научный медицинский вестник. — 2016. — № 5 (160). — С. 61-67.
3. Караченцев Ю.И., Корчагин Е.П., Гойденко Н.И., Хазиев В.В., Дубовик В.Н., Сазонов М.Е., Герасименко Л.В., Тяжолова О.В. Комбинированное применение классификационных систем TIRADS и TBSRTC для прогнозирования злокачественности узловой патологии щитовидной железы // Журнал НАМН України. — 2015. — № 3-4. — С. 389-393.
4. Киселева И.А., Каминский А.В. Исследование влияния комбинированного применения йода и селена на течение наиболее частой патологии щитовидной железы // Международный эндокринологический журнал. — 2015. — № 2 (66). — С. 117-121.
5. Матяшук С.И., Найдя Ю.Н., Шелковой Е.А. Показания к пункционной биопсии (ТАПБ) узлов щитовидной железы // Ліки України. — 2011. — № 6. — С. 61-70.
6. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A. et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum // Thyroid. — 2017. — Vol. 27(3). — P. 315-389.
7. Bongiovanni M., Spitalo A., Faquin W.C. et al. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis // Acta Cytol. — 2012. — Vol. 56. — P. 333-339.
8. Cibas E.S., Ali S.Z. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology // Thyroid. — 2017. — Vol. 27 (11). — P. 1341-1346.
9. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid cancer of the follicular epithelium (Pacini F., Schlumberger M., Dralle H., Elisei R., Wiersinga W. and the European Thyroid Cancer Taskforce) // European J Endocrinology. — 2006. — Vol. 154, Issue 6. — P. 787-803.
10. Francis G.L., Waguespack S.G., Bauer A.J. et al. 2015 Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // Thyroid. — 2015. — Vol. 25. — P. 716-759.
11. Frates M.C., Benson C.B., Charboneau J.W. et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement // Radiology. — 2005. — Vol. 237. — P. 794-800.

12. Gharib H., Papini E., Paschke R. et al. 2010 American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations // *Endocr. Pract.* — 2010. — Vol. 16 — P. 468-475.
13. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. The American Thyroid Association (ATA). — 2015. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://online.liebertpub.com/doi/pdfplus/10.1089/thy.2015.0020>.
14. Horvath E., Majlis S., Rossi R. et al. An Ultrasonogram reporting system for Thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94 (5). — P. 1748-1751.
15. Kwak J.Y., Han K.H., Yoon J.H. et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk // *Radiology.* — 2011. — Vol. 26. — P. 892-899.
16. Leenhardt L., Erdogan M.F., Hegedus L. et al. European Thyroid Association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer // *Eur. Thyroid. J.* — 2013. — Vol. 2. — P. 147-159.
17. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Taskforce // *THYROID.* — 2006. — Vol. 16 (2). — P. 1-33.
18. Park Y.J., Kim J.A., Son E.J. et al. Thyroid nodules with macrocalcification: sonographic findings predictive of malignancy // *Yonsei Med. J.* — 2014. — Vol. 55. — P. 339-344.
19. Perros P., Boelaert K., Colley S. et al. Guidelines for the management of thyroid cancer // *Clinical Endocrinology.* — 2014. — V. 81 (1). — P. 1-122.
20. Russ G., Bigorgne C., Royer B. et al. The Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) for ultrasound of the thyroid // *Journal de Radiologie.* — 2011. — Vol. 23792 (7-8). — P. 701-713.
21. Russ G., Royer B., Bigorgne C. et al. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography // *Eur. J. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 168. — P. 649-655.
22. Tessler F.N., Middleton W.D., Grant E.G., Hoang J.K., Berland L.L., Teefey S.A., Cronan J.J., Beland M.D. et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee // *J. Am. Coll. Radiol.* — 2017. — Vol. 14(5). — P. 587-595.
23. Theoharis C.G., Schofield K.M., Hammers L., Udelsman R., Chhieng D.C. The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution // *Thyroid.* — 2009. Vol. 19. — P. 1215-1223.
24. Wémeau J.-L., Sadoul J.-L., d'Herbomez M. et al. Guidelines of the French society of endocrinology for the management of thyroid nodules. Consensus // *Annales d'Endocrinologie.* — 2011. — V. 72. — P. 251-281.
25. Tarashchenko Y., Kovalenko A., Kravchenko V., Kovzun O., Simurov O. Йодо- та селенодефіцит у патогенезі зобної транс- формації щитоподібної залози та аутоімунних тиреопатій (огляд літератури та результати власних досліджень) // *Ендокринологія.* — 2020. — Vol. 25(4). — С. 297-304.
26. Олійник В., Терехова Г. Протокол ведення хворих «Дифузний зоб» (Е0.1, Е0.4). // *Практикуючий лікар.* — 2020. — Vol. (2). — С. 61-64.
27. Buldygina Y., Zelinskaya G., Shlyakhtich S., Tarashchenko Y. Ультразвукові та цитологічні характеристики вузлових утворень щитоподібної залози за хвороби Грейвса // *Ендокринологія.* — 2020. — Vol. 25(2). — С. 101-109.
28. Kvachenyuk D., Kvachenyuk A. Тактика ведення хворих після гемітиреоїдектомії з приводу доброякісного одностороннього еутиреоїдного зоба // *Ендокринологія.* — 2020. — Vol. 25(1). — С. 89-94.

Надійшла до редакції 18.02.2021 р.

NODULAR GOITER: ANAMNESIS, CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS (FIRST PART)

M.V. Vlasenko, A.V. Palamarchuk, P.G. Prudius

Abstract

The article presents the materials of Methodical recommendations**, which contain an analysis of the current state of problematic issues of anamnesis, clinical picture and diagnosis of patients with nodular goiter. Given the prevalence of benign thyroid nodules (thyroid), strict implementation of this protocol for the diagnosis and management of patients with nodular forms of goiter will ensure early detection of malignant thyroid tumors, reduce the number of unnecessary surgical interventions for benign tumors, leading to significant reductions in surgical treatment. and improve the quality of life of patients.

Keywords: anamnesis, clinical picture, diagnosis, patients with nodular goiter.

Н.В. Скрипник¹, Л.В. Рибчак¹,
І.В. Чернявська¹, О.С. Човганюк¹,
Т.В. Романів¹, Т.І. Власюк¹, І.В. Гудз¹,
О.В. Романів², М.В. Моренко¹

¹Івано-Франківський національний
медичний університет
²Комунальне некомерційне
підприємство «Обласна клінічна
лікарня Івано-Франківської обласної
ради»

ЛІМФОМА ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ: ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА З ВУЗЛОВИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ (клінічний випадок)

Резюме

Актуальність. Клінічне значення діагностики вузлових захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) полягає в необхідності виключення раку ЩЗ. **Мета:** аналіз клінічного випадку лімфоми ЩЗ для удосконалення діагностики, диференціальної діагностики та визначення сучасної тактики лікування цієї патології. **Матеріали та методи.** Системний аналіз, аналіз випадку захворювання конкретної пацієнтки. Пошук літератури за базою даних PubMed. **Результати.** Відомо, що первинна лімфома ЩЗ трапляється досить рідко і становить менше ніж 5% від усіх злоякісних утворень ЩЗ і менше ніж 3% від усіх екстранодальних лімфом. З метою діагностики лімфоми ЩЗ використовують УЗД ЩЗ, комп'ютерну томографію та магнітно-резонансну томографію, тонкогорткову аспіраційну пункційну біопсію (ТАПБ) ЩЗ. Незалежно від результатів ТАПБ, якщо є підозра на лімфому ЩЗ, для остаточного діагнозу та додаткових імуногістохімічних досліджень рекомендується проводити відкриту біопсію. Хіміотерапія настільки успішна при лікуванні лімфоми ЩЗ, що хірургічне втручання рідко буває необхідним. **Висновки.** У пацієнтів із швидким ростом ЩЗ, особливо на тлі тиреоїдиту Хашимото, завжди слід враховувати діагноз первинної лімфоми ЩЗ. Первинна лімфома ЩЗ має добрий прогноз, якщо пацієнт негайно отримує добре скоординовану допомогу від усіх фахівців.

Ключові слова: лімфома щитоподібної залози, діагностика, лікування.

Вступ

У структурі захворюваності ендокринної системи одне з провідних місць посідає патологія щитоподібної залози (ЩЗ). Після аварії на ЧАЕС у 1986 р. патологія ЩЗ посіла перше місце серед усіх ендокринопатій в Україні. Вузловий та багатовузловий зоб — дуже поширені захворювання, особливо в регіонах, у яких зберігається йододефіцит. За даними великих популяційних досліджень, поширеність вузлів, що пальпуються, становить від 1 до 5% у популяції (у 5% жінок і в 1% чоловіків). За допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) ЩЗ вдається виявити вузлові утворення, що клінічно не виявились, у 19-68% населення. Клінічне значення діагностики вузлових захворювань ЩЗ полягає в необхідності виключення раку ЩЗ. Частка раку ЩЗ становить 0,5-1,5% у структурі усіх злоякісних новоутворень залежно від віку, статі, радіаційного опромінення, спадкового анамнезу та інших факторів. За світовими даними, частота раку ЩЗ становить 20-80 випадків на 100 тис. населення на рік, смертність — 5 на 1 млн населення на рік [2]. Чорнобильська катастрофа додала нових аспектів проблемі, зокрема щодо впливу малих доз опромінення та підвищення захворюваності

на рак ЩЗ. Досить рідким злоякісним утворенням ЩЗ є лімфома ЩЗ, яка класифікується як первинна та вторинна лімфома ЩЗ. Первинна лімфома ЩЗ вражає спочатку ЩЗ, а потім пізніше поширюється на лімфатичні вузли та інші органи. Вторинна лімфома ЩЗ вражає спочатку лімфатичні вузли та інші органи, а потім пізніше поширюється на ЩЗ. Первинна лімфома ЩЗ трапляється досить рідко і становить менше ніж п'ять відсотків від усіх злоякісних утворень ЩЗ і менше ніж три відсотки від усіх екстранодальних лімфом [15]. Первинна лімфома ЩЗ часто виникає в пацієнтів із раніше наявним хронічним тиреоїдитом Хашимото і є єдиним пов'язаним фактором ризику. Ризик лімфоми ЩЗ майже в 60 разів вищий у хворих на хронічний тиреоїдит (АІТ) порівняно з тими, у кого немає тиреоїдиту [4]. Це частіше трапляється в жінок і має співвідношення жінок і чоловіків 4:1. Середній вік становить близько 65 років на момент встановлення діагнозу [10]. Не доведено вірогідних зв'язків первинної лімфоми ЩЗ із колоїдним зобом, впливом іонізуючого опромінювання, хворобою Грейвса, хромосомними аномаліями [1].

Наводимо власне клінічне спостереження діагностики лімфоми ЩЗ. Хвора Д., 1966 року народження, мешканка Івано-Франківської області

Надвірнянського району, звернулася амбулаторно до Обласної клінічної лікарні м. Івано-Франківська 6 грудня 2018 р. до ендокринолога. При зверненні відзначала значне збільшення ЩЗ за короткий час — із липня 2018 року, охриплість голосу, порушення ковтання, задишку при ході, утруднене дихання, осиплість голосу, нічну пітливість. З анамнезу відомо, що попередньо у 2017 році обстежена в ендокринолога Надвірнянської ЦРЛ із підозрою на автоімунний тиреоїдит. При обстеженні у 2017 році — кров на ТТГ — 3,74 мкМО/мл, T_3 , T_4 — норма, АТТПО — 12,04 МО/мл, повторно кров на ТТГ 29.08.2018 р. — 2,5 мкМО/мл, АТТПО — 88,05 МО/мл, кров на ТТГ 9.11.2018 — 5,47 МО/мл, кальцитонін крові — норма.

Надвірнянська ЦРЛ (27.08.2018), УЗД ЩЗ: ЛЧ — 56 см³; ПЧ — 8,2 см³; тканина неоднорідна, вузлових утворень не виявлено. Ознаки АІТ.

Пацієнтці призначено приймати препарати Селену 200 мкг/добу + Йодомарин 200 мкг/добу впродовж 2 місяців. Однак призначене лікування не давало ефекту, хвора була скерована до ендокринолога Обласної клінічної лікарні. При об'єктивному обстеженні: стан хворої задовільний, свідомість ясна, положення активне. Відзначається охриплість голосу при розмові. Будова тіла правильна, конституція нормостенічна. Шкірні покриви та видимі слизові блідо-рожевого кольору, чисті, вологі. Підшкірно-жирова клітковина розвинута помірно. Кістково-суглобова система — без видимих деформацій. Набряки на обличчі та нижніх кінцівках відсутні. Щитоподібна залоза збільшена до II ст., дуже щільна, неоднорідна, малорухома, неболюча. Пальпуються збільшені шийні та надключичні лімфатичні вузли, щільні. Шкіра передньої поверхні шиї не змінена. Температура тіла 36,7 °С. Перкуторно над легеньми ясний легеневиий звук. Дихання везикулярне. Патологічної пульсації судин шиї не виявлено. Межі серця в межах норми. Аускультативно: тони серця ритмічні, звучні, шуми не прослуховуються. Частота серцевих скорочень — 78 уд/хв, пульс — 78/хв, задовільного наповнення та напруження. Артеріальний тиск — 130/75 мм рт. ст. Язик чистий. Живіт не збільшений у розмірах, доступний поверхневий та глибокий пальпації, неболючий. Печінка не збільшена. Селезінка не пальпується. Стілець без патології. Симптом Пастернацького (–) з обох боків. Сечовипускання вільне, діурез нормальний.

Загальний аналіз крові 6.12.2018 р.: гемоглобін — 124 г/л, лейкоцити — $10,5 \times 10^9$ /л; ШОЕ — 15 мм/год; біохімічні показники крові: загальний білок — 62 г/л; загальний білірубін — 14,6 мкмоль/л; АЛАТ — 22,5 Од/л; АсАТ — 20,7 Од/л; креатинін — 62,5 мкмоль/л; сечовина — 4,8 ммоль/л. Загальний аналіз сечі — норма. Глюкоза крові — 4,5 ммоль/л.

Обласна клінічна лікарня м. Івано-Франківська (6.12.2018), УЗД ЩЗ: Щитоподібна залоза розміщена в типовому місці. ПЧ — 5,0 см³; ЛЧ — значно збільшена з дещо гіперехогенним перешийком = 100,0 см³. Ехогенність середня справа. Зліва: на всю частку вузол: з горбистими краями, гіпоехогенний із ч/контурами, з лінійними гіперехогенними структурами. Кровообіг незначний. С/шийні ЛВ справа D16 мм, зліва: множинні D7,0-26,0 мм із порушеним кортикальним диференціюванням. Кровообіг інтранодальний, не посилене. Висновок: ознаки захворювання щитоподібної залози.

Хвора скерована на консультацію для подальшого обстеження та визначення тактики лікування до ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» з діагнозом: Захворювання щитоподібної залози вперше виявлене? Пацієнтка консультирована в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», з підозрою на лімфому ЩЗ скерована на обстеження: комп'ютерну томографію та до Національного інституту раку для уточнення діагнозу.

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», відділення променевої діагностики, м. Київ (11.12.2018 р.). Комп'ютерна томографія. На серії МСКТ-зрізів у проекції лівої частки *щитоподібної залози* відзначається інфільтративно-солідне утворення з нечіткими контурами, розмірами близько 73x72x119 мм, з ознаками неоднорідного накопичення КР. Ознаки інвазії гортані, верхньої третини стравоходу; поширення в середостінні на рівні верхнього краю дуги аорти; циркулярно охоплює ліву сонну артерію і плечоголовний стовбур. Трахея на відстані 7 см компресована і зміщена вправо. Відзначаються множинні паратрахеальні лімфовузли з обох боків із максимальними розмірами 13x10 мм, превазкулярні лімфовузли з максимальним розміром 9x8 мм, надключичні лімфовузли зліва — максимальні розміри 13x11 мм. Легені повітряні, розправлені. Паренхіма обох легень без вогнищево-інфільтративних змін. Головні і сегментарні бронхи без ознак компресії, просвіти бронхів диференціюються чітко. Стінки бронхів ущільнені. Корені легень структурні, не поширені, не інфільтровані. Ексудату в плевральній порожнині і порожнині перикарда не виявлено. *Середостіння*, розташованого по середній лінії, нормальної ширини. *Серце* збільшено в об'ємі. *Аорта, легеневі артерії і вени* у звичайному положенні, без дефектів накопичення. На серії МСКТ-зрізів органів черевної порожнини *печінка* розташована типово, розміри не збільшені (передньозадній — 158 мм, каудальний — 169 мм), з чіткими контурами. Паренхіма щільністю +65 HU у нативну фазу. У VII сегменті

вогнище за типом капілярної гемангіоми розмірами 6,5х4 мм. Інша паренхіма без вогнищевих змін. Контраст накопичується рівномірно, відповідно до фаз. Внутрішньопечінкові і позапечінкові жовчні протоки не розширені. V. porte діаметром до 14 мм у проєкції воріт без дефектів накопичення. Верхня брижова вена до 12 мм, контрастується звичайно. Жовчний міхур розташований типово, стінки не потовщені, вміст без рентгенконтрастних конкрементів. Паравезикулярна клітковина не змінена. Підшлункова залоза розташована типово, розміри і форма звичайні, дрібночасткова структура без особливих змін. Вірсунгова протока не розширена. Парапанкреатична клітковина без ознак інфільтрації. Селезінка розташована типово, розміри не збільшені. Контури органа чіткі, структура однорідна. Селезінкова вена до 8,1 мм, контрастується звичайно. Нирки: розташовані типово, розміри і форми в межах норми. Паренхіма однорідна, чітко і симетрично диференціюються кортикальний і мозковий шари нирок. Чашково-мискова система обох нирок звичайних розмірів і положення. Конкременти не визначаються. Екскреторна функція нирок не порушена. Перенальна клітковина не змінена. Кровообігання звичайне. Надниркові залози не збільшені, додаткових утворень в їх проєкціях не визначається. Шлунок, відділи тонкого кишечника, висхідний відділ, поперечний, низхідний відділ ободової кишки, сигмоподібна та пряма кишки частково заповнені нейтрально контрастною речовиною — вода. Сигмоподібний відділ кишечника утворює додаткову петлю (доліхосигма). Переконливих КТ-ознак об'ємного ураження не виявлено. Визначається підвищення щільності брижі тонкого кишечника з наявністю лімфовузлів, максимальний розмір — 10х6 мм. Вільної рідини в черевній порожнині і малому тазу не визначається. Збільшення лімфовузлів черевної порожнини і заочеревинного простору, таза не виявлено. Сечовий міхур наповнений, розташований центрально, стінки його рівні. Вміст міхура гомогенний. Дефекту наповнення не визначається. Матка в anteflexio, з чіткими бугристими контурами. Тіло представлено неоднорідними вузлами з максимальним розміром 55х50 мм. Шийка матки без КТ видимих змін. Яєчники не збільшені, лінійної форми, без КТ видимих змін. Парацервікальна клітковина і параметрій не змінені. Ділянок вторинних кістково-деструктивних змін на дослідженому рівні не виявлено.

Висновок: МСКТ-картина t-r щитоподібної залози вказаного поширення і mts лімфаденопатії внутрішньогрудних лімфовузлів. Достовірних КТ-ознак mts ураження з боку органів черевної порожнини і малого таза не виявлено. Гемангіома печінки. Лейоміома тіла матки.

Національний інститут раку, м. Київ (16.01.2019 р.). Стернальна пункция кісткового мозку (табл. 1).

Таблиця 1. Аналіз пунктату кісткового мозку (мієлограма)

Клітинні елементи		Результат	Норма (у % за А.І. Воробйовим)
Ретикулярні клітини		-	0,1-1,6
Бласти, що не піддаються морфологічній диференціації		1,2	0,1-1,1
Мієлобласти		0,0	0,2-1,7
Нейтрофільні гранулоцити	Промієлоцити	1,4	1,0-4,1
	Мієлоцити	12,6	7,0-12,2
	Метамієлоцити	5,4	8,0-15,0
	Паличкоядерні	8,0	12,8-23,7
	Сегментоядерні	22,4	13,1-24,1
Еозинофільні гранулоцити	Промієлоцити	-	0,5-5,8
	Мієлоцити	0,6	0,5-5,8
	Метамієлоцити	0,4	0,5-5,8
	Паличкоядерні	0,4	0,5-5,8
	Сегментоядерні	2,0	0,5-5,8
Базофільні гранулоцити	Промієлоцити	-	0,0-0,5
	Метамієлоцити	-	0,0-0,5
	Паличкоядерні	-	0,0-0,5
	Сегментоядерні	0,8	0,0-0,5
Елементи еритропоезу:			
Еритробласти		0,4	0,2-1,1
Пронормоцити		0,6	0,1-1,2
Нормоцити базофільні		3,6	1,4-4,6
Нормоцити поліхроматофільні		4,8	8,9-16,9
Нормоцити оксифільні		4,8	0,8-5,6
Промегалобласти		Слабкий еритроцитоз, анізоцитоз, анізохромія	
Мегалобласти оксифільні			
Елементи лімфопоезу:			
Лімфоцити		18,4	4,3-13,7
Плазмоцити		1,4	0,1-1,8
Елементи моноцитопоезу:			
Моноцити		10,8	0,7-3,1
Мітози елементів білого ростка		3:500 клітин	2:500
Мітози елементів червоного ростка		2:500 клітин	3:500
Індекси кісткового мозку:			
Лейко:еритро		6,0:1	3,5-4:1,0
Визрівання нейтрофілів		0,64	0,6-0,8
Визрівання еритрокаріоцитів		0,68	0,8-9

Висновок (див. табл. 1). Препарат багатий на клітинні елементи. Білий паросток розширено. Червоний — відносно звужений, за нормоцитарним типом. Мегакаріоцитарний — у межах норми: 32 екз/мазок, зрілих тромбоцитів візуально достатньо. Недиференційованих бластів — 1,2%, зрілих лімфоцитів — 18,4% (підвищено), моноцитів — 10,8% (підвищено). Кількість мієлокаріоцитів — у межах норми (50-250 г/л — норма). Чітких даних за ураження кісткового мозку не спостерігається. Необхідна динаміка.

Національний інститут раку, м. Київ (26.12.2018 р.). Операція: Біопсія лімфатичного вузла шиї зліва.

Національний інститут раку, відділення патологічної анатомії, м. Київ (24.01.2019 р.). Імуногістохімічне дослідження (ІГХ) № 75/19 (табл. 2)

Таблиця 2. Імуногістохімічне дослідження пунктату лімфатичного вузла шиї

Маркер	Оцінка реакції
CD20, B cell Antibody (DBS Mob004-05, Monoclonal Mouse Antibody to Human B Cell, CD20 Clone L26)	«+»
BCL6 Oncoprotein (Dako IS614, Monoclonal Mouse Anti — Human, Clone 124)	«+»
CD10 (Dako IS648, Monoclonal Mouse Anti — Human CD10 Clone 56C6)	«+»
Monoclonal Mouse Anti — Human BCL2 Oncoprotein, Clone 124 (Dako IS614)	«+»
Ki-67 Antigen (Dako IS626, Monoclonal Mouse Anti — Human, Clone MIB-1)	70%
Monoclonal Mouse Anti — Human MUM1 Protein Clone MUM1p (Dako IS644)	«+» вогнищево
Monoclonal Mouse Anti — Human CD23 Clone DAK-CD23 (Dako IS781)	«-»
Polyclonal Rabbit Anti — Human CD30 (Dako A0452)	«-»

Висновок: За результатами ІГХ-дослідження (див. табл. 2), проведеного на матеріалі лімфатичного вузла, отриманий фенотип пухлини, найбільш характерний для дифузної В-великоклітинної лімфоми, NOS (ICD-O code 9680/3).

Хвора госпіталізована до КЗ «Прикарпатський клінічний онкологічний центр», м. Івано-Франківськ, де перебувала на стаціонарному лікуванні з 11.02 по 15.02.2019 р.

Заключний діагноз: В-клітинна дифузна неходжкінська лімфома, ст. IV BE з ураженням щитоподібної залози, середостіння, лімфатичних вузлів шиї. Стан після I циклу ПХТ. Кл. гр. II. Гемангіома печінки.

Лабораторні дані: загальний аналіз крові від 14.02.2019 р.: гемоглобін — 124 г/л; лейкоцити — $18,2 \times 10^9$ /л; біохімічний аналіз крові: загальний білок — 60 г/л; загальний білірубін — 16,6 ммоль/л; АлАТ — 12,15 Од; АсАТ — 9,74 Од; креатинін крові — 59,5 мкмоль/л; сечовина — 2,8 ммоль/л. Кров на T_3 — 1,86 пг/мл (2,1-3,8), T_4 — 0,88 нг/дл (0,7-1,6), ТТГ — 1,43 мкМОд/мл (0,4-3,6), АТТПО — менше ніж 0,05. Загальний аналіз сечі — норма. Отримала курс хіміотерапії за схемою: Ритуксимаб — 645 мг (13.02.2019 р.), Ендоксан — 1290 мг (13.02.2019 р.), Доксорубіцин — 80 мг (13.02.2019 р.), Вінкрестин — 2 мг (13.02.2019 р.), Преднізолон в табл. 100 мг із 13.02.2019 р. упродовж 5 днів. Значно покращився стан пацієнтки: суттєво зменшилась ЩЗ, зникли охриплість голосу, порушення ковтання, задишка при ході, нічна пітливість. Виписана в задовільному стані під наглядом онколога за місцем проживання. Рекомендовано повторний курс ПХТ через 1 міс. у КЗ «Прикарпатський клінічний онкологічний центр», гепатопротектори, гематологічний контроль та дотримання

рекомендацій, наданих пацієнтці, щодо лікування та профілактики можливих побічних проявів ПХТ.

Обласна клінічна лікарня м. Івано-Франківська, відділення УЗ-діагностики (15.03.2019), УЗД ЩЗ: ПЧ — $2,4 \text{ см}^3$, ЛЧ — $13,9 \text{ см}^3$. Тканина дещо гіпоехогенна, ехоструктура неоднорідна за рахунок чергування ділянок різної ехогенності, що створює вигляд псевдовузловатості. С/ш л/в зліва (1) діаметром 8 мм. Висновок: Ознаки лімфоми лівої частки ЩЗ.

Центр комп'ютерної томографії «МЕДІКАЛ», Івано-Франківськ (12.07.2019 р.). Повторно багатозрізова КТ органів грудної, черевної порожнини. Щитоподібна залоза розташована типово. Права частка — до $24,5 \times 13$ мм. Контури чіткі, ліва — до $23 \times 8,5$ мм, по задній поверхні контури нечіткі. Визначається ущільнення навколишньої жирової клітковини навколо лівої ЗСА, навколо стравоходу з помірною деформацією задньої стінки трахеї, превентебрально. Стінки в/3 стравоходу потовщені до 5,5 мм протягом 55 мм. Легені розправлені, пневматизація та васкуляризація легеневої паренхіми не змінені. Просвіти трахеї, головних, часткових та сегментарних бронхів простежуються, повітряні, не звужені. Стінки бронхів не потовщені. Середостіння зміщене. Серце та великі судини типово розташовані, камери серця не розширені. Дефектів наповнення магістральних судин не виявлено. Діафрагма розташована типово. Рідина в плевральних порожнинах не визначається. Аксиллярні лімфовузли не збільшені. Медіастинальні лімфатичні вузли: паратрахеальні справа — до $18,5$ - 11 мм. Вогнищ кісткової деструкції не виявлено. М'які тканини грудної стінки не змінені. Дегенеративні зміни хребта. Шлунок: без грубих змін (метод діагностики — ФГДС). Кишківник не підготовлений, брижа не змінена. Вільна та осумкована рідина, вільний газ та рівні рідини в петлях кишечника не визначаються. Печінка: з розмірами ККР до 160 мм, ПЗР — 74 мм, із чіткими рівними контурами, паренхіма однорідна. Елементи воріт печінки диференційовані. Внутрішньопечінкові протоки не розширені. Холедох не розширений. Жовчний міхур: не збільшений, стінки не потовщені, вміст однорідний, перегин шийки. Рентгенконтрастні камені міхура не визначаються (метод діагностики холестеринових каменів — УЗД). Навколишня жирова клітковина не змінена. Підшлункова залоза: не збільшена, контури чіткі, рівні. Вірсунгова протока не розширена. Парапанкреатична клітковина не змінена.

Селезінка: однорідна, не збільшена. Надниркові залози: звичайних розмірів, без патологічних змін. Черевні та заочеревинні лімфатичні вузли не збільшені. Нирки: положення, форма та розміри звичайні, контури чіткі, рівні, паренхіма

однорідна. Кірково-мозкове диференціювання та функція нирок збережені. ЧМС не розширена. Конкременти в ЧМС, сечовому міхурі та по ходу сечоводів не визначаються. Сечоводи не розширені, прохідні. Синусова жирова клітковина, параренальна та парауретральна клітковина не змінені. *Сечовий міхур*: контури чіткі, рівні, стінка не потовщена, вміст однорідний, перивісикальна жирова клітковина не змінена. *Вузол матки* розмірами до 56x47 мм (методом діагностики патології малого таза є ТВУЗД/МРТ). Поодинокі кальцинати аорти та клубових артерій. Магістральні судини — без дефектів наповнення. Вогнищ кісткової деструкції не виявлено. М'які тканини черевної стінки не змінені. Дегенеративні зміни *хребта*.

Висновок: КТ-ознаки Тг лівої частки щитоподібної залози, інфільтрації жирової клітковини верхнього середостіння переважно зліва. Поодинокі збільшені медіастинальні лімфатичні вузли. Вузол матки (міома?). Дані за об'ємні утвори черевної порожнини, черевну та тазову лімфаденопатію не отримані.

Обговорення

Майже всі випадки (98%) первинної лімфому ЩЗ є В-клітинними лімфомами [9]. Серед В-клітинних лімфом дифузна велика В-клітинна лімфома (DLBCL) є найпоширенішим підтипом і становить близько 70% випадків. Екстранодальна лімфома маргінальної зони — наступний поширений підтип, за яким слідує фолікулярна лімфома та екстранодальна мала лімфоцитарна лімфома [4, 6]. Для встановлення діагнозу первинної лімфому ЩЗ використовується модифікована класифікація Ann Arbor (Modified Ann Arbor staging classification) [4].

Найчастішими симптомами пацієнтів із лімфомою ЩЗ є швидкий ріст пухлини передньої поверхні шиї (частіше впродовж 2-3 місяців) разом з обструктивними симптомами, спричиненими збільшеною залозою. Для переважної кількості хворих характерний короткий період розвитку захворювання. Обструктивні симптоми включають задишку, стридорозне дихання внаслідок здавлення трахеї; дисфагію внаслідок компресії стравоходу; болі в шиї та набряки обличчя внаслідок стиснення вен шиї (верхньої порожнистої вени); осиплість голосу через повторне здавлення гортанного нерва. Загальні системні симптоми включають симптоми лімфому групи В — лихоманку, нічну пітливість, втрату ваги, симптоми гіпотиреозу — втома, непереносимість холоду, закрепи, сухість шкіри, волосся, хриплий голос, порушення менструального циклу. Гіпотиреоз у цих пацієнтів, як правило, зумовлений тиреоїдитом Хашимото і рідко через дифузну інфільтрацію ЩЗ лімфомою [4]. У деяких пацієнтів можуть

спостерігатися симптоми гіпертиреозу через руйнування фолікулів ЩЗ лімфомою [8]. Майже 80% пацієнтів із лімфомою ЩЗ мають ураження тільки ЩЗ або ЩЗ + регіонарні лімфатичні вузли. Лише близько 20% пацієнтів мають запущене захворювання, тобто ураження ЩЗ + лімфатичні вузли/органи по обидва боки діафрагми або генералізоване захворювання. Нерідко такі пацієнти спостерігаються в ендокринолога з приводу аутоімунного тиреоїдиту Хашимото або багатовузлового ендемічного зоба.

При об'єктивному обстеженні характерна досить щільна або дуже щільна, неоднорідна, дифузно збільшена та нерухома ЩЗ, а також лімфаденопатія шийних та надключичних лімфатичних вузлів [13]. Дуже зрідка деякі пацієнти можуть мати великий чіткий вузол замість дифузного збільшення ЩЗ.

Специфічних характерних гормональних лабораторних змін при лімфомі ЩЗ немає. При розвитку гіпотиреозу — підвищений рівень ТТГ крові, низький рівень T_3 в та T_4 в крові; при тиреоїдиті Хашимото — підвищений рівень антитіл до тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну.

З додаткових методів обстеження рекомендовано починати з УЗД ЩЗ, часто виявляють безліч гіпоехогенних ділянок, що виглядають як псевдокісти. Для визначення позатиреоїдного поширення, трахеальної інвазії, ураження лімфовузлів комп'ютерна томографія (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ) є більш корисними, ніж ультразвукове дослідження [4]. Інші дослідження, такі як позитронно-емісійна томографія, використовуються для оцінки реакції на лікування, але не є корисними для діагностики, оскільки не можуть диференціювати лімфому ЩЗ від інших станів, таких як тиреоїдит Хашимото [14].

Початкова діагностична процедура для діагностики лімфому ЩЗ — тонкогількова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ) ЩЗ під контролем УЗД ЩЗ [12, 15].

Однак відкрита біопсія є більш чутливою, ніж ТАПБ, оскільки дає більше тканин і зберігає тканинну архітектуру. Незалежно від результатів ТАПБ, якщо є підозра на діагноз лімфому ЩЗ, для остаточного діагнозу та додаткових імуногістохімічних досліджень рекомендується проводити відкриту біопсію з наступним гістологічним дослідженням підтипу лімфому. У сучасних умовах, поряд із необхідністю поєднаного використання двох морфологічних методів (цитологічного дослідження пунктату та гістологічного дослідження біопсійного матеріалу), важливе значення надається використанню методів імунофенотипування, генетичного аналізу та молекулярно-біологічним дослідженням [4].

Диференціальний діагноз лімфому ЩЗ слід проводити в основному з анапластичною

карциномою ЩЗ, оскільки вона клінічно нагадує первинну лімфому ЩЗ, представляючи її як масу ЩЗ, що швидко зростає, яка щільна і фіксована до навколишніх структур. Також необхідно диференціювати з первинними карциномами ЩЗ, такими як папілярна карцинома ЩЗ, фолікулярна карцинома ЩЗ та медулярна карцинома ЩЗ; із доброякісними вузловими утвореннями, такими як простий колоїдний зоб, аутоімунним тиреоїдитом [2, 4, 5].

У нашому спостереженні верифікація діагнозу базувалася на імуногістохімічному дослідженні пунктату лімфатичного вузла шиї. Із самого початку спостереження пацієнтки (ЦРЛ, Обласна клінічна лікарня м. Івано-Франківська) було проведено діагностичне обстеження: УЗД ЩЗ, оцінка функціональної активності ЩЗ. Проведені дослідження дали підставу запідозрити злоякісну пухлину ЩЗ. Враховуючи швидкий ріст ЩЗ у пацієнтки, ми запідозрили низькодиференційовану карциному ЩЗ.

Лікування первинної лімфоми ЩЗ залежить від гістологічного підтипу та стадії пухлини. Комбінований спосіб лікування з хіміотерапією та променевою терапією є кращим, ніж лише хіміотерапія, для дифузної великої В-клітинної лімфоми на початкових стадіях, оскільки спостерігається краща п'ятирічна виживаність [11]. Тільки хіміотерапія є терапевтичним вибором для дифузної великої В-клітинної лімфоми на запущеній стадії. Схема хіміотерапії, що застосовується, — це ритуксимаб-циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисдин, преднізолон (R-CHOP). Тільки радіотерапія є варіантом для ранньої стадії, а ритуксимаб або хіміоімунотерапія є вибором для екстранодальної лімфоми маргінальної зони, фолікулярної лімфоми, малих лімфоцитарних лімфом [3]. Невдачі лікування найчастіше пов'язані з рецидивом у віддаленому місці. Хірургічне втручання зазвичай не рекомендується, за винятком діагностичної біопсії, через потенційні хірургічні ризики та відсутність додаткових переваг порівняно з хіміо-променевою терапією [15].

Обструктивні симптоми, як правило, покращуються протягом декількох годин після початку хіміотерапії (R-CHOP) завдяки застосуванню схеми стероїдів (преднізолону). Через цей швидкий ефект навіть пацієнтам із серйозними порушеннями дихальних шляхів унаслідок здавлення трахеї можна уникнути необхідності трахеостомії або тиреоїдектомії [15]. Замісна терапія Левотироксином — це стратегія лікування симптомів гіпотиреозу, спричинених тиреоїдитом Хашимото або дифузною інфільтрацією ЩЗ лімфомою чи пов'язаною з радіацією.

У нашому клінічному випадку навіть після I циклу ПХТ значно покращився стан пацієнтки: суттєво зменшилась ЩЗ, зникли охриплість голосу,

порушення ковтання, задишка при ході, нічна пітливість. За даними УЗД та КТ ЩЗ зменшилась у розмірах після I циклу ПХТ майже в 7 разів. Нами не спостерігалось ускладнень, спричинених лікуванням.

Ускладнення, спричинені лімфомою, включають ускладнення, що загрожують життю, такі як комприметація дихальних шляхів через здавлення трахеї, синдром верхньої порожнистої вени через компресію верхньої порожнистої вени, дисфагія через компресію стравоходу. Ускладнення внаслідок лікування лімфоми включають радіаційно-асоційований гіпотиреоз, радіаційно-асоційовані злоякісні утворення ЩЗ або інших органів, периферійну нейропатію через вінкрисдин, застійну серцеву недостатність через доксорубіцин, геморагічний цистит або рак сечового міхура через циклофосфамід.

Прогноз захворювання залежить від гістології, стадії, віку, стану працездатності, типу лікування. П'ятирічна виживаність становить 91% у пацієнтів із початковою стадією захворювання, які отримували комбінований спосіб лікування (хіміотерапія та променева терапія), що свідчить про чудовий прогноз щодо лімфоми ЩЗ загалом [7]. Первинна лімфома ЩЗ має добрий прогноз, якщо пацієнт негайно отримує добре скоординовану допомогу від усіх необхідних фахівців. Лікування первинної лімфоми ЩЗ потребує залучення міжпрофесійної групи спеціалістів із різних відділів, до складу якої входять медичний онколог, променевий онколог, отоларинголог, сімейний лікар, ендокринолог, лікар-гістолог та медичні сестри.

Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. При об'єктивному обстеженні в пацієнтів із первинною лімфомою ЩЗ спостерігається досить щільна або дуже щільна, неоднорідна, дифузно збільшена та нерухома ЩЗ, а також лімфаденопатія шийних і надключичних лімфатичних вузлів.
2. У пацієнтів із швидким ростом ЩЗ, особливо на тлі тиреоїдиту Хашимото, завжди слід враховувати діагноз первинної лімфоми ЩЗ. Диференціальний діагноз лімфоми ЩЗ потрібно проводити насамперед з анапластичною карциномою ЩЗ, також необхідно диференціювати з папілярною, фолікулярною та медулярною карциномами ЩЗ, аутоімунним тиреоїдитом.
3. З метою діагностики лімфоми ЩЗ використовують УЗД ЩЗ, комп'ютерну томографію та магнітно-резонансну томографію, тонкоглову аспіраційну пункційну біопсію ЩЗ. Незалежно від результатів ТАПБ, якщо є підозра на

- діагноз лімфоми ЩЗ, для остаточного діагнозу та додаткових імуногістохімічних досліджень рекомендується проводити відкриту біопсію.
4. Хіміотерапія є вибором лікування більшості лімфом. Хіміотерапія настільки успішна при

лікуванні лімфоми ЩЗ, що хірургічне втручання рідко буває необхідним.

5. Первинна лімфома ЩЗ має добрий прогноз, якщо пацієнт негайно отримує добре скоординовану допомогу від усіх необхідних фахівців.

Список використаної літератури

1. Allaoui M., Benchafai I., Mahtatel M., Regragui S., Boudhas A., Azzakhmam M., Boukhechba M., Al Bouzidi A., Oukabli M. Primary Burkitt lymphoma of the thyroid gland: case report of an exceptional type of thyroid neoplasm and review of the literature // *BMC Clin. Pathol.* — 2016 May 11. — Vol. 16. — P. 6. doi: 10.1186/s12907-016-0028-6.
2. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer / Bryan R. Haugen (Chair), Erik K. Alexander, Keith C. Bible, Gerard M. Doherty, Susan J. Mandel, Yuri E. Nikiforov, Furio Pacini, Gregory W. Randolph, Anna M. Sawka, Martin Schlumberger, Kathryn Schuff, Steven I. Sherman, Julie Ann Sosa, David L. Steward, R. Michael Tuttle, and Leonard Wartofsky // <http://online.liebert-pub.com/doi/pdfplus/10.1089/thy.2015.0020>
3. Cha H., Kim J.W., Suh C.O., Kim J.S., Cheong J.W., Lee J., Keum K.C., Lee C.G., Cho J. Patterns of care and treatment outcomes for primary thyroid lymphoma: a single institution study // *Radiat. Oncol. J.* — 2013 Dec. — Vol. 31 (4). — P. 177-84.
4. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., Cavalli F., Schwartz L.H., Zucca E., Lister T.A. Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. Eastern Cooperative Oncology Group. European Mantle Cell Lymphoma Consortium. Italian Lymphoma Foundation. European Organisation for Research. Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group. Grupo Español de Médula Ósea. German High-Grade Lymphoma Study Group. German Hodgkin's Study Group. Japanese Lymphoma Study Group. Lymphoma Study Association. NCIC Clinical Trials Group. Nordic Lymphoma Study Group. Southwest Oncology Group. United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification // *J. Clin. Oncol.* — 2014 Sep 20. — Vol. 32 (27). — P. 3059-68.
5. Enomoto K., Sakurai K., Amano S., Shiono M., Gan To Kagaku Ryoho. A case of malignant lymphoma that seemed to be thyroid cancer lymph nodes recurrence. — 2008. Nov. — Vol. 35 (12). — P. 2213-5. PMID: 19106574, Japanese.
6. Gill M., Batra A., Sangwaiya A., Shakra S., Gupta S., Sen R. Small lymphocytic lymphoma of the thyroid mimicking plasmacytoma // *Eur. Thyroid. J.* — 2014 Sep. — Vol. 3 (3). — P. 202-5.
7. Ha C.S., Shadle K.M., Medeiros L.J., Wilder R.B., Hess M.A., Cabanillas F., Cox J.D. Localized non-Hodgkin lymphoma involving the thyroid gland // *Cancer.* — 2001 Feb 15. — Vol. 91 (4). — P. 629-35.
8. Jennings A.S., Saberi M. Thyroid lymphoma in a patient with hyperthyroidism // *Am. J. Med.* — 1984 Mar. — Vol. 76 (3). — P. 551-2.
9. Mancuso S., Carlisi M., Napolitano M., Siragusa S. Lymphomas and thyroid: Bridging the gap // *Hematol. Oncol.* — 2018 Feb 27. doi: 10.1002/hon.2504. Online ahead of print.
10. Mishra P., Banerjee D., Gujral S. T-cell Lymphoma of Thyroid Gland with Lennert Type of Morphology: A Case Report and Review of the Literature // *Head Neck Pathol.* — 2016 Sep. — Vol. 10 (3). — P. 321-6.
11. Sermer D., Pasqualucci L., Wendel H.G., Melnick A., Younes A. Emerging epigenetic-modulating therapies in lymphoma // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* — 2019 Aug. — Vol. 16 (8). — P. 494-507.
12. Sharma A., Jasim S., Reading C.C., Ristow K.M., Villasboas Bisneto J.C., Habermann T.M., Fatourehchi V., Stan M. Clinical Presentation and Diagnostic Challenges of Thyroid Lymphoma: A Cohort Study // *Thyroid.* — 2016 Aug. — Vol. 26 (8). — P. 1061-7.
13. Skarsgard E.D., Connors J.M., Robins R.E. A current analysis of primary lymphoma of the thyroid // *Arch. Surg.* — 1991 Oct. — Vol. 126 (10). — P. 1199-203; discussion 1203-4.
14. Treglia G., Del Ciello A., Di Franco D. Recurrent lymphoma in the thyroid gland detected by fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET/CT // *Endocrine.* — 2013 Feb. — Vol. 43 (1). — P. 242-3.
15. Walsh S., Lowery A.J., Evoy D., McDermott E.W., Prichard R.S. Thyroid lymphoma: recent advances in diagnosis and optimal management strategies // *Oncologist.* — 2013. — Vol. 18 (9). — P. 994-1003.

Надійшла до редакції 09.03.2021 р.

THYROID LYMPHOMA: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS WITH NODULAR THYROID DISEASE (CLINICAL CASE)

N.V. Skrypnyk, L.V. Rybchak, I.V. Cherniavska, O.S. Chovhaniuk, T.V. Romaniv, T.I. Vlasjuk, I.V. Gudzyk, O.V. Romaniv, M.V. Morenko

Abstract

Topicality. Clinical significance of diagnosing nodular diseases of the thyroid gland lays in excluding cancer. **Goal:** to analyze clinical case of thyroid lymphoma and use data for improving methods of diagnostics, differential diagnosis and to set modern tactic for treating this pathology. **Materials and methods.** Systematic analysis, clinical case analysis. Literature available in PubMed database. **Results.** Primary thyroid lymphoma (PTL) is a rare malignancy, representing less than 5% thyroid malignancies and 3% of all extranodal lymphomas. Main methods of diagnosing PTL include ultrasound of thyroid gland, CT, MRI, fine needle aspiration (FNA) biopsy. Regardless of FNA biopsy result, if there is a suspicion for PTL, it is recommended to use open biopsy for additional immunohistochemistry tests and to define final diagnosis. Chemotherapy is so effective in treatment of thyroid lymphoma that surgery is rarely needed. **Conclusion.** PTL should be considered in patients with a rapidly enlarging neck mass and especially in those with Hashimoto's thyroiditis. PTL has good prognosis if treated fast and patient receives well-coordinated support from all medical professionals.

Keywords: thyroid gland lymphoma, diagnosis, treatment.

Л.В. Журавльова, М.О. Олійник

Харківський національний
медичний університет

АРТРОПАТІЇ ПРИ ЕНДОКРИННИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ (лекція)*

Резюме. У лекції наведено основні дані про профілактику, діагностування й лікування артропатій при ендокринних захворюваннях. Описано фізикальні, лабораторні й інструментальні методи дослідження. Наведено класифікації артропатій при ендокринних захворюваннях. Особливий акцент зроблено на принципах використання медикаментозної й немедикаментозної терапії.

Ключові слова: профілактика, діагностика, лікування, артропатії при ендокринних захворюваннях.

При деяких захворюваннях залоз внутрішньої секреції відбувається порушення обміну речовин у кістках та ураження суглобів: виникають характерні суглобові синдроми, які нерідко симулюють ревматичні захворювання.

Цукровий діабет (ЦД) — найпоширеніша ендокринопатія. Захворюваність на цукровий діабет серед дітей і підлітків коливається від 0,1-0,3% з огляду на недіагностовані форми. Поширеність його в окремих країнах сягає понад 6%. Щорічно кількість уперше діагностованих випадків становить 6-10% відносно загальної кількості хворих, що веде до подвоєння кількості хворих кожні 10-15 років. За віковими характеристиками група хворих на діабет розподіляється таким чином: у середньому 5% у віці до 15 років; старше від 40 років — близько 80%, а старше від 65 років — 40% усього контингенту хворих.

Існує давній зв'язок між ЦД і кількома ревматичними синдромами, тяжкість якого визначає ступінь ревматичних проявів. Залученість рук у хворих на цукровий діабет спостерігається більше ніж у 30% пацієнтів і може проявлятися у вигляді різних форм, включаючи тригерний палець, тендовагініт згиначів, контрактуру Дюпюїтрена та/або синдром обмеження рухливості суглобів. Нерідко початку цих проявів передують посилення вираженості нефропатії, офтальмопатії та інших ускладнень ЦД.

Останнім часом активно вивчається синдром обмеження рухливості суглобів (limited joint mobility) при ЦД — діабетичної хондропатії (Diabetic cheiroarthropathy), також відомої

як синдром «діабетичної руки» (diabetic hand syndrome), описаний у 1971 р. G. Lung у 4 хворих із тривалим перебігом ЦД 1-го типу. Маніфестує як у пацієнтів із ЦД 1-го, так і 2-го типу, пов'язаний із тривалістю ЦД і ступенем контролю рівня цукру в крові. Патогенез синдрому вивчений недостатньо, але відзначається взаємозв'язок розвитку ревматичних розладів верхніх кінцівок із супутньою діабетичною нейропатією, впливом судинної ішемії на структуру і синтез колагену. Клінічно синдром тугорухливості проявляється безболісним обмеженням розгинання п'ястково-фалангових і проксимальних міжфалангових суглобів, часто поєднується зі змінами шкіри кистей. Шкіра стає блискучою, воскоподібною. Іноді зміни з боку шкіри переважають. У цих випадках говорять про псевдосклеродермічне ураження при ЦД. Окрім зазначених суглобів, можливе ураження променево-зап'ястних, ліктьових, плечових, гомілковостопних суглобів. Частим є поєднання з іншими ревматичними розладами верхніх кінцівок — згинальною контрактурою кисті, контрактурою Дюпюїтрена, флексорним теносиновітом, первинним остеоартрозом (вузлики Гебердена та Бушара), синдромом зап'ястного каналу, альгодистрофією, плечолопатковим періартритом.

Ступені прояву синдрому обмеження рухливості (критерії за А.Л. Розенблюмом і співавт.):

- легкий: порушено розгинання проксимальних міжфалангових суглобів при нормальній рухливості п'ястково-фалангових суглобів;
- середній: при обмеженні розгинання проксимальних міжфалангових суглобів, а також п'ястково-фалангових;
- важкий: якщо визначається обмеження розгинання не тільки перерахованих суглобів, а й великих суглобів кінцівки.

* Детальніша інформація — у книзі «Основи діагностики та лікування захворювань суглобів» за ред. проф. Л.В. Журавльової. — 2020. — 272 с., що вийшла друком у видавництві «Медкнига» (сайт <https://medkniga.kiev.ua/ua/>)

© Л.В. Журавльова, М.О. Олійник

Пацієнти із ЦД мають у 2 рази вищий ризик розвитку синдрому зап'ястного каналу, ніж пацієнти без діабету. І близько 6% пацієнтів із синдромом зап'ястного каналу мають діагноз ЦД. Тендиніт і теносиновіт згиначів пальців (синдром клацання пальця) виникають унаслідок тендосиновіту згиначів, який стимулює проліферацію фіброзної тканини в сухожиллі, особливо коли сухожилля проходить через фіброзне кільце.

Розвиток тендовагініту де Кервена відбувається в результаті того самого механізму в ділянці променевого шилоподібного суглоба з потовщенням розгинача *pollicis brevis* або сухожилля згинача *pollicis longus* і трапляється в 17-23% хворих на ЦД.

Контрактура Дюпюїтрена (пальмарне потовщення сухожиль згиначів) відзначається в 15-21% хворих на ЦД.

Характерний симптомокомплекс різних порушень у стопах при ЦД називають діабетичною нейропатією, до якої відносяться:

- діабетична остеоартропатія стопи (часто з формуванням суглоба Шарко);
- нейропатичний набряк стопи;
- нейропатичні виразки;
- «ішемічна стопа» з розвитком гангрені кінцівки.

Діабетична остеоартропатія. Частіше розвивається при важких формах діабету, нерідко в осіб молодого віку (25-30 років), спостерігається в 0,1% хворих, які тривалий час страждають на ЦД. Є дані про те, що діабетична артропатія може розвинути через 5-8 років від початку захворювання, якщо до цього не проводилося систематичного лікування ЦД. Найчастіше уражаються суглоби нижніх кінцівок, зазвичай передплесно-плеснові (60%), плесно-фалангові (30%); рідше — гомілковостопні (10% хворих), колінні. У патогенезі відіграють роль нейроваскулярні порушення. У хворих із ЦД спостерігається збільшення припливу крові (вторинне відносно нейропатії) до субхондральної кістки, що призводить до зв'язування кінцевих продуктів глікування (підвищених при ЦД, а також медіаторів запалення) з рецепторами на хондроцитах, тим самим підвищуючи активність матриксних металопротеїназ, що веде до активації запалення, підвищення остеокластичної активності і резорбції кісткової тканини. Це відбувається навіть за відсутності захворювання периферичних судин, що призводить до втоми та дезорганізації кісток.

Деструктивні зміни спочатку односторонні, у 20% випадків можуть бути двосторонніми. Клінічна картина складається з больового синдрому в ділянці уражених суглобів, деформації суглобів. Відзначається локальна припухлість суглобів, характерна невідповідність між незначним больовим синдромом та вираженими

рентгенологічними змінами (ерозії, секвестрація кісток, остеоліз). Це пов'язано із супутньою нейропатією і розладами чутливості. Типова дезорганізація суглобів стопи, стопа набуває вигляду «мішка, наповненого кістками». Кісткові зміни прогресують протягом кількох місяців після появи перших симптомів. Клінічно визначається сплюснення стопи, патологічні рухи в суглобах. Прогноз погіршується в разі приєднання трофічних виразок й інфікування з розвитком флегмон і остеомієліту.

Рентгенологічні зміни мають різні ступені вираженості: від помірного епіфізарного остеопорозу, субхондрального склерозу з крайовими остеофітами до патологічної перебудови кісткової тканини, що нагадує перелом, аж до розвитку остеолізу, секвестрації. Гістологічно виявляються ділянки резорбції кістки, розростання сполучної тканини, асептичні некрози. Найчастіше ці зміни локалізуються в плеснових кістках. Через порушення глибокої чутливості легко виникають розтягнення зв'язок, нестійкість склепіння стопи, що одночасно з лізисом фаланг призводить до деформації стопи та її укорочення. На тлі успішного лікування ЦД ці симптоми можуть регресувати.

Діабетична аміотрофія характеризується міжкістковою м'язовою атрофією та слабкістю проксимальних м'язів у результаті нейропатичних змін. Деяку роль може відіграти запальна васкулопатія. Відзначається незапальна міопатія з прогресуючим ураженням м'язів тазового, плечового поясів і стегон.

Клінічно проявляється болем і дизестезією. Пацієнти головним чином зі зниженою масою тіла і нестійкою ходою. При цьому рівень м'язових ензимів у сироватці крові залишається в нормі, а креатинурія підвищується.

Дифузний ідіопатичний скелетний гіперостоз (ДІСГ), також відомий як хвороба Форест'є, спостерігається у 20% людей із ЦД 2-го типу, які зазвичай страждають на ожиріння, та у віці старше від 50 років. У пацієнтів із проявами ригідності шиї і спини при рентгенологічному дослідженні хребта виявляють принаймні 4 зрощених хребця в результаті скостеніння передньої поздовжньої зв'язки.

Відзначається велика поширеність остеопенії в пацієнтів із ЦД 1-го типу порівняно з пацієнтами із ЦД 2-го типу. Є інформація про те, що частіше страждають ті пацієнти, які слабше контролюють свою хворобу. Звертаючись до патофізіологічних аспектів розвитку остеопенії й остеопорозу у хворих на ЦД, можна говорити про багатофакторність розвитку цього стану. Основними формами порушення метаболізму кісткової тканини є: недостатнє утворення кісткової тканини, підвищене її руйнування; поєднання підвищеного руйнування зі зменшеним утворенням, одночасне, але

неоднакове підвищене утворення і руйнування кісткової тканини; поєднання значно зменшеної резорбції зі зменшеним утворенням.

Катаболічна спрямованість обміну при цьому захворюванні призводить до порушення білкової матриці скелета, вимивання кальцію і розвитку остеопорозу. Однак дифузний остеопороз рідко досягає клінічно значущої вираженості, проявляючись лише в уповільненні зрощення переломів.

Так само були вивчені дані про взаємозв'язок розвитку **ревматоїдного артриту (РА)** у пацієнтів із ЦД. З усіх досліджень тільки одне показало взаємозв'язок і підвищення ризику розвитку РА, але тільки в пацієнтів із ЦД 1-го типу за наявності АЦЦП-позитивних результатів, а також у пацієнтів із ЦД 1-го типу розвиток РА пізніше був частково пов'язаний із наявністю алелі RTRN22 620W (який передбачає можливий спільний шлях для обох автоімунних розладів).

Лікування цієї патології має проводитися спільно з ендокринологом. Добра й тривала компенсація діабету — запорука успішної терапії таких хворих. У комплексній терапії обов'язково використовують засоби, що поліпшують реологічні властивості крові, — ангіопротектори, дезагреганти. Корисно поєднувати пероральний прийом із внутрішньовенними інфузіями низькомолекулярних декстранів, агапурина, тренталу. Перспективним є застосування поліненасичених жирних кислот, простагландину E₁ (вазапростан — 20-40 мг у 250 мл ізотонічного розчину в/в — 5-20 інфузій).

Показане призначення гіпербаричної оксигенації. За відсутності протипоказань позитивний ефект може бути досягнутий від застосування лазеротерапії. Протизапальна терапія проводиться за звичайними схемами. Низка досліджень продемонстрували позитивні результати ін'єкцій колагенази *Clostridium histolyticum* для лікування контрактури Дюпюїтрена.

Гіпотиреоз — стан, що характеризується зниженням рівнів тиреоїдних гормонів у сироватці. Недостатній рівень тиреоїдних гормонів в органах і тканинах призводить до зниження окислювальних процесів і термогенезу, накопичення продуктів обміну, що веде до функціональних порушень ЦНС, розвитку дистрофії тканин із формуванням своєрідного слизового набряку (мікседеми) унаслідок просочування тканин мукополісахаридами. Досить часто при цій патології розвиваються ревматологічні синдроми, зокрема артропатії та міопатії.

Спектр клінічних проявів гіпотиреоїдної міопатії широкий, у межах від безсимптомного підвищення м'язових ферментів, проксимальної слабкості (особливо в згиначах стегна), поліміозитоподібного синдрому до розвитку м'язових судом і псевдогіпертрофії м'язів. При гіпотиреозі

вироблення м'язової енергії знижується через зменшення глікогенолізу та окисного метаболізму мітохондрій, що, імовірно, сприяє міалгії, втомі й слабкості. Характерним є зниження м'язової сили без видимої атрофії, і навпаки, іноді спостерігається псевдогіпертрофія м'язів унаслідок просочування мукопротеїну. М'язова маса збільшується, м'язи стають щільними, погано рухливими, добре контуруються (синдром Гофмана). Найчастіше вражаються проксимальні відділи кінцівок. Першими ознаками захворювання можуть бути радікуліти й неврити. Можуть спостерігатися судоми, уповільнена релаксація. Описані випадки тяжких поліневритів із м'язовими атрофіями, парезами й паралічами верхніх і нижніх кінцівок. Відзначаються ураження черепних нервів і відповідні порушення, подовження часу скорочення й розслаблення м'язів. Характерним також є набряк підшкірної клітковини тильного боку кистей рук і стоп (відсутність ямки при натисканні), гіперкератоз у ділянці долонь і підшав. Виразність міопатії пропорційна тяжкості гіпотиреозу. Рентгенологічна картина неспецифічна.

Артропатія розвивається у 20-25% хворих на мікседему. Характерний невеликий ниючий біль у суглобах, рідко виникає артрит, зазвичай симетрично; частіше уражаються колінні, гомілковостопні, рідше — дрібні суглоби кистей і стоп. Проявляється потовщенням періартикулярних тканин, суглобовою ригідністю, іноді появою незапального випоту в порожнині суглобів. В 1/3 хворих спостерігаються слабкість зв'язкового апарату, теносиновіт згиначів кистей, синдром зап'ястного каналу. У результаті змін суглобових кінців кісток рано з'являються ознаки вторинного остеоартрозу. Зазвичай уражаються колінні, гомілковостопні і дрібні суглоби рук.

Гіпотиреоз може проявлятися артритом, який нагадує ранній ревматоїдний артрит (РА). Пацієнти скаржаться на біль і скутість, у тому числі на ранкову скутість у суглобах, симптоми виникають симетрично в суглобах кистей і зап'ястків, аналогічно тим, які спостерігаються при РА. На відміну від РА рентгенологічних змін суглобів не спостерігається.

На рентгенограмах виявляють навколосуглобовий остеопороз. Є повідомлення про деструктивну артропатію Шарко, хоча прогресуюча деструкція й утворення ерозій не характерні.

Лабораторні ознаки запалення зазвичай не виражені. У хворих з артропатією можливе невелике підвищення ШОЕ. У хворих із первинною мікседемою та вираженою міопатією іноді може бути підвищений рівень м'язових ферментів у сироватці крові. При дослідженні синовіальної рідини визначається невелика кількість лейкоцитів ($<1 \times 10^9$ /л) при значному збільшенні в'язкості внаслідок наявності в ній гіалуронової кислоти.

Більше ніж в 1/2 хворих віднаходять кристали пірофосфату кальцію або урати в синовіальній рідині, нерідко виявляють кристали сечової кислоти, які не викликають чіткої запальної реакції, що пояснюється зниженням фагоцитарної функціональної активності нейтрофільних лейкоцитів. Іноді відзначається безсимптомна гіперурикемія.

У дорослих із гіпотиреозом спостерігається зниження клітинної активності в кістках. Помірний остеопороз розвивається лише при тривалому й важкому перебігу.

Синдром карпального каналу може спостерігатися в 7-10% випадків гіпотиреозу, у деяких пацієнтів як початковий прояв гіпотиреозу. Так само описані випадки феномена Рейно і синдром клацання пальця при гіпотиреозі.

Слід зазначити, що в 30-80% хворих на гіпотиреоз виявляється наявність рідини в перикарді. У поєднанні з іншими проявами гіпотиреоїдного серозиту (гідроторакс, асцит) це може спричинити труднощі у встановленні діагнозу і необхідність виключати дифузні захворювання сполучної тканини. Випіт накопичується повільно, об'єм його становить від 10-30 до 100-150 мл. Тампонада серця розвивається дуже рідко. При дослідженні ексудату виявляють його незапальний характер. На відміну від автоімунних захворювань, коли явища полісерозиту виникають при високій запальній активності, лабораторні зміни під час гіпотиреоїдного полісерозиту мінімальні.

Специфічне ураження міокарда при гіпотиреозі проявляється розвитком набряку, набуханням міофібрил, тоногенною дилатацією порожнини серця, що призводить до збільшення розмірів серця на рентгенограмах і розширення меж серцевої тупості перкуторно. Ефективна замісна терапія тиреоїдними гормонами призводить до регресії зазначених симптомів.

Лікування. Основу терапії становить застосування тиреоїдних гормонів. Призначають тироксин починаючи з 25-50 мг на день. При лікуванні тиреоїдними гормонами явища міопатії та артропатії зменшуються паралельно з ознаками мікседеми. Відсутність артропатії на тлі медикаментозного еутиреозу протягом 1 року і більше підтверджує діагноз.

Гіпертиреоз (тиреотоксикоз) — це гіперметаболічний синдром, що розвивається при надлишку тиреоїдних гормонів в організмі. Підвищений рівень тиреоїдних гормонів призводить до негативного мінерального балансу з втратою кальцію, що проявляється посиленою резорбцією кістки й зниженим кишковим всмоктуванням цього мінералу. У хворих на гіпертиреоз виявляються низькі рівні метаболіту вітаміну D — $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, іноді — гіперкальціємія і зниження рівня паратгормону в сироватці. Клінічно ці порушення призводять до

розвитку дифузного остеопорозу. Можливі болі в кістках, патологічні переломи, колапс хребців, формування кіфозу.

Частим є розвиток міопатії, клінічний перебіг якої може бути схожим із поліміозитом. Міопатія проявляється слабкістю проксимальних м'язів, іноді болем у м'язах, втратою м'язової маси і ваги. Раннім симптомом є виражена м'язова втома з різним ступенем атрофії м'язів. Нерідко хворі не можуть встати без допомоги рук із положення «навпочіпки». Описано напади слабкості стегнових м'язів аж до розвитку так званого періодичного паралічу. Ураження суглобів не характерне при тиреотоксикозі. Іноді може розвиватися гіпертрофічна остеоартропатія з потовщенням фаланг пальців і періостальними реакціями. Пальці на руках і ногах набувають форми «барабаних паличок». Пацієнти скаржаться на артралгії, може розвиватися плечолопатковий періартрит. При огляді відзначається болючість при пальпації суглобів.

Одним з яскравих проявів тиреотоксикозу є ураження серцево-судинної системи. Безпосередній вплив надлишку тироксину на міокард призводить до формування гіперкінетичного типу гемодинаміки, гіпоксії міокарда та розвитку тиреотоксичної міокардіодистрофії. Клінічно проявляється кардіалгіями та різними порушеннями ритму у вигляді надшлуночкових тахікардій, екстрасистолій і миготливої аритмії з формуванням недостатності кровообігу. Однак у разі невираженого збільшення щитоподібної залози, відсутності очних симптомів, але за наявності субфебрилітету, загальної слабкості, остеоміалгій, схуднення можна диференціювати з гострою ревматичною лихоманкою, дифузними хворобами сполучної тканини. Особливістю миготливої аритмії при тиреотоксикозі є її рефрактерність до звичайних терапевтичних доз серцевих глікозидів і добра ефективність β -блокаторів та препаратів, що знижують концентрацію тироксину. При УЗ-дослідженні серця відсутнє формування клапанних вад.

Лікування. Основним напрямком терапії є тривале призначення тиреостатичних препаратів — 30-40 мг (на 2 прийоми) або ПТУ — 300-400 мг (на 3-4 прийоми) на початковому етапі з подальшою корекцією дози залежно від стану пацієнта. При досягненні еутиреоїдного стану більшість проявів тиреотоксикозу і навіть прояви остеопорозу зменшуються без призначення додаткової протистеопоротичної терапії. На період до досягнення еутиреозу, а часто й на триваліший термін пацієнтам з явищами ураження серцево-судинної системи рекомендовано призначення β -блокаторів (анаприлін — 120 мг/добу на 3-4 прийоми або довготривалі препарати, наприклад конкор — 5 мг/добу, атенолол — 100 мг/добу одноразово).

Гіперпаратиреоз є відносно рідкісною патологією, поширеність становить п'ять випадків на 100 000 населення. Надлишок паратиреоїдного гормону призводить до порушення кальцієво-фосфорного обміну, збільшення резорбції кістки з переважною втратою кортикальної кістки порівняно з губчастою кісткою. Характеризується зменшенням щільності кістки, утворенням кіст і підокісних ерозій. Розрізняють первинний гіперпаратиреоз (зумовлений розвитком аденоми або гіперплазії прищитоподібної залози) і вторинний (первинне порушення кальцієво-фосфорного обміну призводить до гіперпродукції паратгормону). Найчастіше спостерігається в жінок віком 20-50 років. Ураження кістково-суглобової системи при гіперпаратиреозі може проявлятися у вигляді таких клінічних форм:

а) остеопоротичної (прогресування зниження кісткової маси або порушення мікроархітектоніки кісткової тканини);

б) фіброзно-кістозного остеїту;

в) педжетоїдної.

У клінічній картині найбільш ранніми симптомами є біль у кістках, що посилюється під час руху. З огляду на підвищення активності колагенази відзначається слабкість зв'язкового апарату, що може призводити до дегенеративних змін суглобів. Мають місце розриви або відриви сухожилів, підвивихи хребців, особливо в шийному відділі хребта, формування кіфозу з дугоподібним випинанням груднини та гіпермобільністю в поперековому відділі хребта.

Ураження кісткової системи перебігає у вигляді генералізованої фіброзно-кістозної остеодистрофії (хвороба Реклінгаузена). Клінічними проявами є біль у кістках, біль при пальпації, іноді деформація кісток, патологічні переломи. Часто уражаються кістки грудної клітки і хребта з формуванням деформацій: збільшується грудний кіфоз, деформуються груднинно-ключичні, груднинно-реберні суглоби. У 30% хворих на первинний гіперпаратиреоз розвивається хондрокальциноз, що може проявлятися псевдоподагричними нападами.

У більшості хворих із первинним гіперпаратиреозом розвивається міопатія у вигляді міалгій, прогресування м'язової слабкості. У зв'язку з ураженням проксимальних груп м'язів, переважно нижніх кінцівок, виникають труднощі при ходьбі, хворі спотикаються, падають, можуть бути труднощі при посадці до транспорту. У важких випадках розвиваються деформація скелета, качина хода, патологічні переломи кісток. Відбувається розхитування й випадіння зубів, деформація кісток грудної клітки, хребта, виникають корінцеві розлади, симптоми натягування, параліч м'язів тазового пояса, нижніх кінцівок, парестезії. Явища м'язової гіпотонії спричинені

зниженням нервово-м'язової збудливості через гіперкальціємію. Унаслідок різкої слабкості хворі прикуті до ліжка навіть ще до появи патологічних переломів.

У крові відзначаються гіперкальціємія, гіпофосфатемія, підвищення активності лужної фосфатази; характерна гіперкальціурія. При рентгенологічному дослідженні в більшості випадків виявляються дифузна остеопенія з рівномірною зернистістю, «міліарним» малюнком, частіше трапляється в трубчастих кістках — у 65-70% випадків і значно рідше в кістках хребта — у 10-20%, кісти (іноді великих розмірів), підокісні ерозії середніх фаланг пальців рук, гомілкових і стегнових кісток, ключиць, але з огляду на відсутність ураження хрящової тканини в цих пацієнтів не буде звуження міжсуглобової щілини. Трапляються кісти з множинними перемичками (за типом «мильних бульбашок»), такі утворення дуже нагадують гігантоклітинні пухлини — остеобластоми. Для диференціальної діагностики використовують гістологічне дослідження, під час якого виявляють гігантоклітинну або фіброретикулярну тканину, іноді просочену гемосидерином («бурі» пухлини). Типова локалізація ураження при гіперпаратиреозі «бурої» пухлини — у діафізах довгих трубчастих кісток, ребрах, нижній щелепі, кістках черепа. Останнім часом збільшилася кількість безсимптомних форм, коли зміни в кістках є рентгенологічною знахідкою.

Така м'язова симптоматика потребує проведення диференційованого діагнозу з дифузними захворюваннями сполучної тканини, передусім з ревматичною поліміалгією і дерматоміозитом.

Лікування. При первинному гіперпаратиреозі тільки видалення пухлини прищитоподібної залози приводить до зникнення симптомів захворювання. Будь-яке інше лікування, у тому числі рентгенотерапія, неефективне. При вторинному гіперпаратиреозі насамперед має бути передбачено лікування основного захворювання. Хворим із гіперкальціємією та гіперфосфатемією призначають дієту з обмеженням солей кальцію та фосфору. За неефективності або неможливості проведення операції призначають цинакальцет, рекомендована початкова доза цинакальцету для дорослих становить 30 мг 2 рази на добу. Дозу цинакальцету слід титрувати кожні 2-4 тижні для зниження концентрації кальцію в сироватці крові до верхньої межі норми або нижче.

Гіпопаратиреоз — розлад, при якому рівень паратиреоїдного гормону (ПТГ) є недостатнім у крові найчастіше через імунологічну деструкцію прищитоподібних залоз або їх хірургічне видалення. Клінічні прояви гіпокальціємії спостерігаються нечасто.

Стан кісткового обміну при гіпопаратиреозі характеризується уповільненням кісткового

ремоделювання і порушенням мікроархітектури кісткової тканини. До таких розладів відносяться, наприклад, зміни в кістках (остеосклероз, періостоз трубчастих кісток, кальцифікація реберних хрящів). Скелетні аномалії гіпопаратиреозу спричинені кальцифікацією, яка може імітувати анкілозивний спондиліт із клінічними ознаками, включаючи ранкову скутість і зміни ходи й постави. Сакроілеїт зазвичай не спостерігається. Описані також спінальні зміни при гіпопаратиреозі, подібні таким при дифузному ідіопатичному скелетному гіперостозі (кульшового суглоба), який характеризується скостенінням передньої поздовжньої зв'язки хребта й інших екстраспінальних зв'язок, але рідко трапляється до 50 років.

Лабораторні показники, які підтверджують діагноз гіпопаратиреозу:

- гіпокальціємія;
- гіперфосфатемія;
- гіпокальціурія;
- зниження рівня паратгормону в сироватці крові;
- знижений рівень остеокальцину, кальцитріолу при нормальному вмісті в крові $25(\text{OH})\text{D}_3$.

При рентгенологічному обстеженні хворих на гіпопаратиреоз часто виявляють підвищену щільність кісток.

Лікування. Включає в себе дієту, багату на солі кальцію; обмеження фосфоровмісних продуктів; препарати кальцію; препарати вітаміну D. Препарати кальцію призначаються з розрахунку 1-4 г елементарного кальцію на добу. Перевага віддається карбонату або цитрату кальцію. У 1000 мг карбонату кальцію міститься 400 мг кальцію, у 1000 мг цитрату кальцію — 211 мг кальцію. Можна використовувати солі кальцію (500-600 мг елементарного кальцію на 1 прийом) у поєднанні з холекальциферолом (200-400 МО в 1 таблетці). Терапія препаратами вітаміну D. Холекальциферол внутрішньо 2000-10 000 МО (0,05-0,25 мг) 1 раз на добу, тривало, або ергокальциферол внутрішньо 2000-10 000 МО (0,05-0,25 мг) 1 раз на добу, тривало. У разі тяжкої гіпокальціємії і порушення всмоктування: альфакальцидол внутрішньо 1-2 мкг 2 рази на добу, тривало, або кальцитріол внутрішньо 1-1,5 мкг 2 рази на добу, тривало, або холекальциферол в/м 200 000 МО (5 мг) 1 раз на 2 тижні, тривало. При виборі препарату вітаміну D треба враховувати його активність, час початку й закінчення.

Гіпофізарна артропатія. Акромегалія трапляється відносно рідко. В її основі лежить підвищений синтез соматотропного гормону (СТГ), як правило, унаслідок аденоми гіпофіза. СТГ підсилює проліферацію хряща і кістки. У зв'язку з анаболічною дією соматотропного гормону в таких хворих відбувається збільшення маси м'яких тканин, у тому числі суглобових капсул, синовіальних

оболонки, а також хрящів і кісток; збільшується маса тіла (приблизно в 40% випадків).

У клінічній картині виділяють кілька синдромів: суглобовий (акромегалічна остеоартропатія); неврологічний (скронева геміанопсія); метаболічний (гіперглікемія, гіперфосфатемія).

Артропатія поширена й спостерігається в 70% пацієнтів з акромегалією. При акромегалічній остеоартропатії відзначається потовщення синовіальних сумок, особливо ліктьових, претеплярних і субакроміальних. Гіпертрофія фіброзної капсули суглобів призводить до гіпермобільності. Потовщуються ключиці, груднина, ребра. Унаслідок збільшення передньозаднього розміру грудна клітка набуває бочкоподібної форми. У більшості хворих відбувається розширення кінцевих фаланг пальців за типом «барабаних паличок». На початку захворювання відзначаються гіпермобільність суглобів, зворотні випоти, остеоартрит першого п'ясткового суглоба, у подальшому відбуваються гіпертрофія кісток, деформація суглобів і зменшення рухливості в них. Уражаються як великі, так і дрібні суглоби, спостерігається проліферація навколосуглобових тканин без ознак запалення. Артропатія проявляється симптоматикою вираженого остеоартрозу. Зазвичай хворі скаржаться на періодичні болі в суглобах, що тривають тижні й місяці. Іноді біль у суглобах поєднується зі скутістю рухів і з незвичайною крепітацією при рухах. Збільшення суглобових сумок, проліферація хряща, ущільнення навколосуглобових тканин може симулювати наявність випоту в суглобах. При акромегалічній артропатії ніколи не буває анкілозів, але частою є гіпермобільність. Частими є явища хондрокальцинозу. Нерідко трапляється і синдром зап'ястного каналу.

Характерне ураження хребта при акромегалії описують як спондиліоз Ердгейма, що характеризується високо розташованим шийно-грудним кіфозом із компенсаторним поперековим лордозом. Больовий синдром, як правило, невиражений, обсяг рухів збережений.

В аналізах крові відзначається високий вміст соматотропного гормону, лужної фосфатази і фосфору.

На рентгенограмах визначаються потовщення склепіння черепа, збільшення нижньої щелепи, гіперостоз лобової кістки, екзостоз і періостальні утворення кісткової тканини, що чергуються з вогнищами остеопорозу. У зв'язку з потовщенням міжсуглобового хряща приблизно в 1/3 хворих рентгенологічно виявляється збільшення міжсуглобових проміжків, особливо в проксимальних міжфалангових суглобах (у нормі ці міжсуглобові проміжки дорівнюють у чоловіків 3 мм, у жінок — 2 мм). На рентгенограмах хребта наявні розширення, увігнутість тіл хребців, на знімках

у профіль — картина безперервної смуги по передньому краю хребців.

Діагноз акромегалії неважкий, якщо є явні ознаки аденоми гіпофіза: акромегалія, зміни турецького сідла, гіпертрофія кісток черепа тощо. Захворювання слід диференціювати від деформуючого остеоартрозу, при якому не буває гіпермобільності суглобів, потовщення міжсуглобового хряща. На відміну від ревматоїдного артриту при акромегалії синовіт визначається рідко, синовіальний випіт — незапального характеру, припухлість суглобів відбувається внаслідок потовщення періартикулярних тканин, на рентгенограмах виявляються гігантські остеофіти.

Лікування спрямоване на усунення гіперпродукції СТГ: оперативне видалення аденоми гіпофіза, рентгенотерапія, введення в гіпофіз радіоізотопів. Із медикаментозних засобів використовують агоністи дофаміну (1-ДОФА, бромкриптин). Якщо вдається знизити концентрацію соматостатину, то клінічні прояви акромегалії, включаючи зміни в суглобах, кістках, піддаються зворотному розвитку.

Надниркові залози. При гіперпродукції кортикостероїдів (пухлина надниркових залоз, аденома гіпофіза) або в результаті терапевтичного застосування глюкокортикостероїдів у деяких хворих розвивається генералізований остеопороз, аваскулярні некрози голівок плечових і стегнових кісток, патологічні переломи кісток. Підвищена кількість кортизолу пригнічує утворення кісткової тканини, знижує синтез колагену, білка і гіалуронідату, зменшує всмоктування кальцію в шлунково-кишковому тракті, збільшує екскрецію кальцію із сечею. В основі остеопатії лежить початкове ураження білкової матриці кісток із вторинною демінералізацією внаслідок підвищеної катаболічної і зниженої анаболічної дії високих концентрацій глюкокортикоїдів. Дія гормонів на кісткову тканину характеризується

пригніченням кісткоутворювальної функції остеобластів з одночасним прискоренням резорбції кісткової тканини. Відзначається залежність вираженості клінічної симптоматики від дози гормонів або тривалості захворювання.

При екзогенному введенні стероїдних гормонів остеопороз розвивається у 30-50% пацієнтів. Остеопороз хребців спричиняє сильні болі в спині. Надалі відбувається сплюснення хребців, формування кіфозу, що помітно зменшує зріст хворого. При вираженому остеопорозі можуть розвиватися компресійні переломи хребців. Аvasкулярний некроз зазвичай виникає після тривалого застосування кортикостероїдів, але може спостерігатися навіть після припинення прийому стероїдів. Стероїдна міопатія проявляється у вигляді болю й слабкості в м'язах, найчастіше локалізується в ділянці тазового пояса. Зазвичай біопсія м'язів демонструє атрофію волокон типу 2, тоді як при електроміографії відзначається картина міопатії. М'язові ферменти зазвичай не підвищені.

Відзначається поліпшення стану на тлі зниження або відміни кортикостероїдів. За останніми даними, додатковий прийом кальцію, вітаміну D (D_3) та бісфосфонатів має позитивний ефект.

Хвороба Аддісона. Частота цього стану невелика, але діагностика може бути ускладнена. Основна симптоматика включає: втрату ваги, міалгію, втому, біль у животі, нудоту, гіперпигментацію та гіпотензію. Скарги під час наднирковозалозної кризи можуть проявлятися у вигляді болючих згинальних контрактур у ділянці стегон і колінних суглобів, які зменшуються при внутрішньовенному введенні кристалічних кортикостероїдів. Під час лікування, як правило, вводять стресові дози стероїдів (40-60 мг еквіваленту преднізолону внутрішньовенно в перші 24 год із подальшим зменшенням до базової дози пацієнта).

Список використаної літератури

1. *Болезни суставов: рук-во для врачей / Под ред. В.И. Мазурова. — Санкт-Петербург: СпецЛит, 2008. — 397 с.*
2. *Кудрявцева И.В. Ревматические маски эндокринной патологии / И.В. Кудрявцева, А.А. Долгалева // Новые медицинские технологии. Новое медицинское оборудование. — 2006. — № 10. — С. 5-8.*
3. *Литвицкий П.Ф. Патология эндокринной системы. Этиология и патогенез эндокринопатий: нарушения функций щитовидной и паращитовидных желез / П.Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. — 2012. — Т. 11, № 1. — С. 61-75.*
4. *Мокришева Н.Г. Гипопаратиреоз: этиология, клиническая картина, современные методы диагностики и лечения / Н.Г. Мокришева, А.К. Еремкина, Е.В. Ковалева // Альманах клинической медицины. — 2016. — № 44 (4). — С. 477-492.*
5. *Паньків В.И. Гипопаратиреоз / В.И. Паньків // Международный эндокринологический журнал. — 2013. — № 2 (50). — С. 110-114.*
6. *Паньків В.И. Гиперпаратиреоз: диагностика, клинические признаки и симптомы, современные подходы к лечению / В.И. Паньків // Международный эндокринологический журнал. — 2013. — № 1 (49). — С. 87-98.*
7. *Al-Homood I.A. Rheumatic conditions in patients with diabetes mellitus // Clin. Rheumatol. — 2013. — Vol. 32. — P. 527. <https://doi.org/10.1007/s10067-012-2144-8>*
8. *Alikhani M., Alikhani Z., Boyd C. et al. Advanced glycation end products stimulate osteoblast apoptosis via the MAP kinase and cytosolic apoptotic pathways // Bone. — 2007. — Vol. 40. — P. 345-353.*

9. Along C., Menachem S. Flexion contractures in Addison's disease // *Confin. Neurol.* — 1970. — Vol. 32. — P. 33-37.
10. Antohe J.L., Bili A., Sartorius J.A. et al. Diabetes mellitus risk in rheumatoid arthritis: reduced incidence with antitumor necrosis factor alpha therapy // *Arthritis Care Res.* — 2012. — Vol. 64. — P. 215-221.
11. Bili A., Sartorius J.A., Kirchner H.L. et al. Hydroxychloroquine use and decreased risk of diabetes in rheumatoid arthritis patients // *J. Clin. Rheumatol.* — 2011. — Vol. 17. — P. 115-120.
12. Boswell S.B., Patel D.B., White E.A., Gottsegen C.J., Forrester D.M., Masih S. et al. Musculoskeletal manifestations of endocrine disorders // *Clin. Imaging.* — 2014, Jul-Aug. — Vol. 38 (4). — P. 384-96. [Medline].
13. Cagliero E., Apruzzese W., Perlmutter G.S., Nathan D.M. Musculoskeletal disorders of the hand and shoulder in patients with diabetes mellitus // *Am. J. Med.* — 2002, Apr 15. — Vol. 112 (6). — P. 487-90. [Medline].
14. Chakravarty Soumya D., Markenson Joseph A. Rheumatic manifestations of endocrine disease // *Current Opinion in Rheumatology.* — January, 2013. — Vol. 25, Issue 1. — P. 37-43. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835b4f3f.
15. Choi H.K., De Vera M.A., Krishnan E. Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile // *Rheumatology (Oxford).* — 2008. — Vol. 47. — P. 1567-1570.
16. Crispin J.C., Alcocer-Varela J. Rheumatologic manifestations of diabetes mellitus // *Am. J. Med.* — 2003, Jun 15. — Vol. 114 (9). — P. 753-7. [Medline].
17. Golding D.N. Rheumatism and the thyroid // *J.R. Soc. Med.* — 1993, Mar. — Vol. 86 (3). — P. 130-2. [Medline].
18. Helfand M., Crapo L.M. Screening for thyroid disease // *Ann. Intern. Med.* — 1990, Jun 1. — Vol. 112 (11). — P. 840-9. [Medline].
19. Hurst L.C., Badalamente M.A., Hentz V.R. et al. Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361. — P. 968-979.
20. Jacobs-Kosmin D., DeHoratius R.J. Musculoskeletal manifestations of endocrine disorders // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2005, Jan. — Vol. 17 (1). — P. 64-9. [Medline].
21. Jordan J.M. Arthritis in hemochromatosis or iron storage disease // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2004, Jan. — Vol. 16 (1). — P. 62-6. [Medline].
22. Kapur S., McKendry R.J. Treatment and outcomes of diabetic muscle infarction // *J. Clin. Rheumatol.* — 2005, Feb. — Vol. 11 (1). — P. 8-12. [Medline].
23. Kim H.A., Cho M-L., Choi H.Y. et al. The catabolic pathway mediated by Toll-like receptors in human osteoarthritic chondrocytes // *Arthritis Rheum.* — 2006. — Vol. 54. — P. 2152-2163.
24. Klein I., Parker M., Shebert R., Ayyar D.R., Levey G.S. Hypothyroidism presenting as muscle stiffness and pseudohypertrophy: Hoffmann's syndrome // *Am. J. Med.* — 1981, Apr. — Vol. 70 (4). — P. 891-4. [Medline].
25. Korkmaz C., Yasar S., Binboga A. Hypoparathyroidism simulating ankylosing spondylitis // *Joint Bone Spine.* — 2005. — Vol. 72. — P. 89-91.
26. Lacks S., Jacobs R.P. Acromegalic arthropathy: a reversible rheumatic disease // *J. Rheumatol.* — 1986, Jun. — Vol. 13 (3). — P. 634-6. [Medline].
27. Lai H.M., Chen C.J., Su B.Y. et al. Gout and type 2 diabetes have a mutual inter-dependent effect on genetic risk factors and higher incidences // *Rheumatology.* — 2012. — Vol. 51. — P. 715-720.
28. Lazurova I., Benhatchi K., Rovinsky J. et al. Autoimmune thyroid disease and autoimmune rheumatic disorders: a two-sided analysis // *Ann. N Y Acad. Sci.* — 2009. — Vol. 1173. — P. 211-216.
29. Liao K.P., Gunnarsson M., Kallberg H. et al. Specific association of type 1 diabetes mellitus with anticyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2009. — Vol. 60. — P. 653-660.
30. Lieberman S.A., Bjorkengren A.G., Hoffman A.R. Rheumatologic and skeletal changes in acromegaly // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 1992, Sep. — Vol. 21 (3). — P. 615-31. [Medline].
31. Marik P.E., Varon J. Requirement of perioperative stress doses of corticosteroids: a systematic review of the literature // *Arch. Surg.* — 2008. — Vol. 143. — P. 1222-1226.
32. Markenson J.A. Rheumatic manifestations of endocrine diseases // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2010. — Vol. 22. — P. 64-71.
33. McGuire J.L. The endocrine system and connective tissue disorders // *Bull. Rheum. Dis.* — 1990. — Vol. 39 (4). — P. 1-8. [Medline].
34. McLean R.M., Podell D.N. Bone and joint manifestations of hypothyroidism // *Semin. Arthritis Rheum.* — 1995, Feb. — Vol. 24 (4). — P. 282-90. [Medline].
35. Nah S.-S., Choi I.-Y., Yoo B. et al. Advanced glycation end products increases matrix metalloproteinase-1, -3, and -13, and TNF-alpha in human osteoarthritic chondrocytes // *FEBS Lett.* — 2007. — Vol. 581. — P. 1928-1932.
36. Ogata A., Morishima A., Hirano T. et al. Improvement of HbA1c during treatment with humanised antiinterleukin 6 receptor antibody, tocilizumab // *Ann. Rheum. Dis.* — 2011. — Vol. 70. — P. 1164-1165.
37. Peluso R., Lupoli G.A., Del Puente A. et al. Prevalence of thyroid autoimmunity in patients with spondyloarthropathies // *J. Rheumatol.* — 2011. — Vol. 38. — P. 1371-1377.
38. Renard E., Jacques D., Chammas M. et al. Increased prevalence of soft tissue hand lesions in type 1 and type 2 diabetes mellitus: various entities and associated significance // *Diabete Metab.* — 1994. — Vol. 20. — P. 513-521.
39. Ryzewicz M., Wolf J.M. Trigger digits: principles, management, and complications // *J. Hand Surg.* — 2006. — Vol. 31. — P. 135-146.
40. Saag K.G., Shane E., Boonen S. et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 357. — P. 2028-2039.
41. Schultz O., Oberhauser F., Saech J. et al. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases // *PLoS One.* — 2010. — Vol. 5. — P. e14328.
42. Silverman S.L., Lane N.E. Glucocorticoid-induced osteoporosis // *Curr. Osteop. Rep.* — 2009. — Vol. 7. — P. 23-26.
43. Simard J.F., Mittleman M.A. Prevalent rheumatoid arthritis and diabetes among NHANES III participants aged 60 and older // *J. Rheumatol.* — 2007. — Vol. 34. — P. 469-473.
44. Sinha S., Munichoodappa C.S., Kozak G.P. Neuro-arthropathy (Charcot joints) in diabetes mellitus (clinical study of 101 cases) // *Medicine.* — 1972. — Vol. 51. — P. 191-210.
45. Smith L.L., Burnet S.P., McNeil J.D. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus // *Br. J. Sports Med.* — 2003, Feb. — Vol. 37 (1). — P. 30-5. [Medline].
46. Solomon D.H., Massarotti E., Garg R. et al. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis // *J. Am. Med. Assoc.* — 2011. — Vol. 305. — P. 2525-2531.
47. Unverdi S., Ozturk M.A., Inal S. et al. Idiopathic hypoparathyroidism mimicking diffuse idiopathic skeletal hyperostosis // *J. Clin. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 15. — P. 361-362.
48. Wakin J., Sledge K.C. Anesthetic implications for patients receiving exogenous corticosteroids // *AANA J.* — 2006. — Vol. 74. — P. 133-139.
49. Zhuo-li Z., Yu W., Wei Z. et al. Addison's disease secondary to connective tissue disease: a report of six cases // *Rheumatol. Int.* — 2009. — Vol. 29. — P. 647-650.

Надійшла до редакції 18.02.2021 р.

www.iem.net.ua/association
www.fb.com/EndoSchool
www.lavconsult.com.ua
e-mail: endoschool@ukr.net
+38 044 33 77 951

Науково-освітній проект **ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА**

2021

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Українська Асоціація клінічних ендокринологів

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П.Комісаренка НАМН України» (м.Київ)

Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л.Шупика

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:

«LAV CONSULT»

ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, розгляд
клінічних випадків, майстер-класи

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, сімейні лікарі,
неврологи, хірурги

ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА-2021:

- лютий м.Київ
- квітень м.Ужгород
- червень м.Івано-Франківськ
- вересень м.Львів
- листопад м.Одеса

EndoSchool



The image displays three boxes of Darnitsia antihypertensive drugs, arranged from left to right. Each box is white with a green top edge and a red Darnitsia logo on the right side.

- Tiara Solo:** The box is labeled "Tiara Solo" in red, with "160 мг (mg)" below it. It contains "28 таблеток, покрытых пленочным оболочкой" (28 tablets with film coating) and the Darnitsia logo.
- Tiara Duo:** There are two boxes of this type. The front box is labeled "Tiara Duo" in red, with "160 мг/12,5 мг" below it. It contains "14 таблеток, покрытых пленочным оболочкой" (14 tablets with film coating) and the Darnitsia logo. The box behind it is partially visible, showing the same information.
- Tiara Trio:** The box is labeled "Tiara Trio" in red, with "10 мг/12,5 мг/160 мг" below it. It contains "14 таблеток, покрытых пленочным оболочкой" (14 tablets with film coating) and the Darnitsia logo. The box behind it is partially visible, showing the same information.

5 мг амлодипіну/12,5 гідрохлортіазиду/
160 мг валсартану
10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду/
160 мг валсартану

ІНФОРМАЦІЯ, ЗАЗНАЧЕНА НА ДАНОМУ БАНЕРІ, ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ

О.О. Ханюков, О.В. Смольянова

Дніпровський державний
медичний університет

СУЧАСНІ СВІТОВІ ТЕНДЕНЦІЇ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ: ФОКУС НА ВАЛСАРТАН

Резюме. У статті наведено результати огляду літератури щодо сучасних світових тенденцій лікування хронічної серцевої недостатності. Поширеність хронічної серцевої недостатності досягнула рівня пандемії, і прогнозується подальше її збільшення, що призводить до постійного зростання фінансових витрат (в основному за рахунок госпіталізацій). Якість життя, кількість госпіталізацій та прогноз можна значно покращити при дотриманні протоколів ведення хворих із ХСН лікарями та підвищенні прихильності пацієнтів до лікування. Блокада РАС сартанами, з одного боку, блокує спільну ланку патогенезу ХСН, АГ, ІХС, ХХН, зменшуючи кількість лікарських засобів, які одночасно повинен приймати хворий, а з іншого боку, не викликає побічних ефектів, притаманних ІАПФ. Обидва ці фактори приводять до підвищення прихильності до терапії. Проте не всі сартани однакові за клінічними та фармакологічними ефектами. Валсартан є високоселективним неконкурентним блокатором рецепторів до АПІІ 1-го типу, який найбільш повно блокує синтез альдостерону, завдяки впливу на альтернативний (β -арестинний) шлях. Зазначені ефекти виділяють його серед інших сартанів при лікуванні ХСН. Рандомізовані подвійно-сліпі плацебо-контрольовані клінічні дослідження валсартану в комплексному лікуванні ХСН показали зменшення частоти госпіталізацій, покращення симптомів та клінічних ознак захворювання, зниження смертності при добрій переносимості терапії. Це дозволяє рекомендувати валсартан як один з основних у лікуванні хворого з ХСН.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, блокатори рецепторів до ангіотензину II, валсартан, сартани.

У світі близько 64,3 млн людей живуть із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) [1]. Прогнозується, що кількість пацієнтів із ХСН буде постійно зростати внаслідок постаріння населення [2, 3], збільшення популяції [3], покращення виживаності після встановлення діагнозу [2-4], використання ефективної медикаментозної терапії [2, 4, 5] та малорухомого способу життя громадян у країнах, що розвиваються [6]. Було підраховано, що якщо скласти разом захворюваність на рак легень, молочної залози, кишківника й простати, то результат дорівнюватиме захворюваності на ХСН [5]. Наведені цифри дозволяють констатувати, що на сьогодні ми маємо пандемію цього захворювання [2, 4]. За підрахунками, у 2017 році YLD (кількість років, прожитих із захворюванням) для хворих із ХСН становила близько 99 млн років, що на третину більше, ніж у 2007 році [1]. За даними Американської асоціації серця, світові витрати на лікування ХСН становлять близько 346,17 млн доларів [1], і основний внесок у цю цифру роблять витрати, що пов'язані з госпіталізацією хворих [1, 7].

Незважаючи на вражаючі цифри статистики, обізнаність лікарів щодо ХСН залишається

низькою [2] і потребує негайного втручання, адже доведено, що, хоча і не існує препаратів, застосування яких привело б до повного одужання від ХСН, її прогресуванню та декомпенсації в більшості пацієнтів можна запобігти, що приведе до покращення якості життя та виживаності хворих. Загальновизнаним є факт, що тривале лікування ХСН є настільки ж важливим, як і встановлення діагнозу. Проте, хоча дотримання рекомендацій пов'язане з покращенням прогнозу, у багатьох країнах спостерігається значна варіабельність у тому, наскільки лікарі дотримуються протоколів [2, 8], і всупереч чітким рекомендаціям відносно засобів, що довели свою ефективність, багато пацієнтів із ХСН їх не отримують. Це збільшує кількість первинних і повторних госпіталізацій та значно погіршує прогноз пацієнта [2, 9, 10].

Зважаючи на складну взаємодію різних речовин, що лежить в основі патогенезу ХСН, обґрунтованим є призначення лікарських засобів, що впливають на важливі ланки її патогенезу та пригнічують активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, блокують β -адренорецептори. А саме це доведено зменшує частоту госпіталізацій та покращує виживаність [2, 11, 12]. Причому кардинальним є не тільки призначення

© О.О. Ханюков, О.В. Смольянова

лікарського засобу, а й досягнення оптимального дозування [2, 11]. Особливо це важливо в пацієнтів після госпіталізації, під час якої цільові дози лікарських засобів знижуються, а іноді засіб взагалі відміняється. Актуальним на амбулаторному етапі є відновлення терапії з титруванням до цільової дози, що рекомендована протоколами [2], оскільки, за даними Greene зі співавт., лише близько 1% хворих із ХСН отримують усі необхідні засоби в цільових дозах [8].

Госпіталізація хворого є визначальною для прогнозу точкою в клінічному перебігу ХСН, і ризик смерті значно збільшується під час та після цієї події. За даними Edelmann зі співавт., госпіталізація з приводу ХСН є найчастішою серед усіх причин надходження до стаціонару і робить основний внесок у витрати, пов'язані із цим синдромом [7]. Смертність, що слідує за госпіталізацією, становить 10,4% протягом 10 днів, 22% — протягом року, 42,3% — протягом 5 років [13]. У роботі Greene зі співавт. доведено, що ризик смерті протягом року після госпіталізації становить близько 24% [8]. У матеріалах рекомендується продовжувати або розпочинати (якщо не було призначено раніше) терапію з включенням інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) або блокатора рецепторів до ангіотензину II (БРА) у пацієнтів із ХСН [14, 15], а їх відміна під час перебування в лікарні й непризначення під час виписки асоціюється з більшою частотою смертності після виписки [16] та повторних госпіталізацій [17]. Було доведено, що прийом блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС) асоціюється з нижчим рівнем повторних надходжень до стаціонару й смертності протягом 30 днів після виписки та протягом року [17]. Проте, хоча блокада РАС і є обов'язковим елементом у лікуванні ХСН, близько третини хворих взагалі не отримують ніякого засобу цієї спрямованості (іАПФ або БРА) [8], а за даними Butler зі співавт., лише 48% пацієнтів із ХСН отримують понад 50% від цільової дози блокатора РАС [9].

Відомо, що іАПФ не повністю блокують продукцію ангіотензину II (АТII), тому що його синтез може відбуватися через альтернативні ферментативні шляхи (хімази та інші протеази), розташовані безпосередньо в тканинах. І ця альтернативна продукція збільшується при тривалому застосуванні іАПФ [18]. Дослідження доводять, що повної блокади РАС не можна досягнути лише із застосуванням іАПФ [19]. На відміну від АПФ, БРА забезпечують досягнення бажаного ефекту шляхом блокування рецепторів 1-го типу до АТII, нівелюючи ефекти останнього незалежно від того, яким шляхом він був синтезований. На додачу до цього, БРА не мають кінінзалежних побічних ефектів (сухий кашель та ангіоедема), які

можуть виникати при застосуванні іАПФ і спричиняти зниження прихильності до терапії.

БРА мають схожу молекулярну будову, яка зумовлює «ефекти класу». Проте не всі сартани клінічно та фармакологічно еквівалентні, що зумовлено наявністю в структурі фрагменту, який є специфічним для кожної діючої речовини і формує «ефекти молекули» [20]. Ефекти класу пов'язані зі здатністю сартанів блокувати рецептори до АТII, звідки й походить їх назва (SARTAN — Short for Angiotensin-RecepTor-ANtagonist) [21]. Утім потрібно пам'ятати, що існує декілька типів рецепторів до АТII, і стимуляція кожного з них приводить до різних ефектів [22]. Кардіоваскулярні ефекти АТII реалізуються через рецептори 1-го та 2-го типів, причому їх стимуляція призводить до протилежних ефектів. Так, стимуляція рецепторів 1-го типу сприяє артеріальному вазоспазму, підвищенню тиску в гломерулярному апараті нирок зі зниженням ниркового кровотоку, стимуляції мезангіального апарату, підвищенню реабсорбції натрію, секреції альдостерону та вазопресину, вивільненню ендотеліну-1, підвищенню активності симпатичної нервової системи, ремоделюванню судин та міокарда. А стимуляція рецепторів 2-го типу, навпаки, викликає бажані ефекти: вазодилатацію (яка, зокрема, зумовлена збільшенням продукції оксиду азоту (NO)), пригнічення клітинного ділення (гладких міоцитів судинної стінки, фібробластів тощо), гальмування гіпертрофії кардіоміоцитів [22]. Тому важливою є не тільки здатність до блокування рецепторів до АТII, а й селективність цього блокування. У валсартану ця селективність є найвираженішою з усіх БРА: його спорідненість до рецепторів 1-го типу у 20 тис. разів більша, ніж до рецепторів 2-го типу [20, 23], тобто він надійно блокує негативні ефекти АТII, опосередковані рецепторами 1-го типу, майже не впливаючи на ефекти, опосередковані рецепторами 2-го типу.

Утім сартани різняться не тільки селективністю блокування рецепторів до АТII 1-го типу, а й силою цього блокування. Валсартан, наприклад, викликає неконкурентний антагонізм, на відміну від більшості БРА [20, 21, 23, 24]. Неконкурентний зв'язок є кращим, адже в цьому випадку рецептор залишається неактивним навіть при підвищенні концентрації АТII в крові [20, 21].

Іншим важливим аспектом дії сартанів, що відрізняє їх між собою, є вплив на синтез альдостерону, підвищення концентрації якого в крові є однією з ключових ланок патогенезу ХСН. АТII, разом із гіперкаліємією, є найпотужнішим фізіологічним стимулятором синтезу та секреції альдостерону в корі надниркових залоз. Цей ефект опосередковується через рецептори до АТII двома незалежними напрямками: через протеїн G та β-арестинзалежний шлях [21, 25] (рис.). Тільки

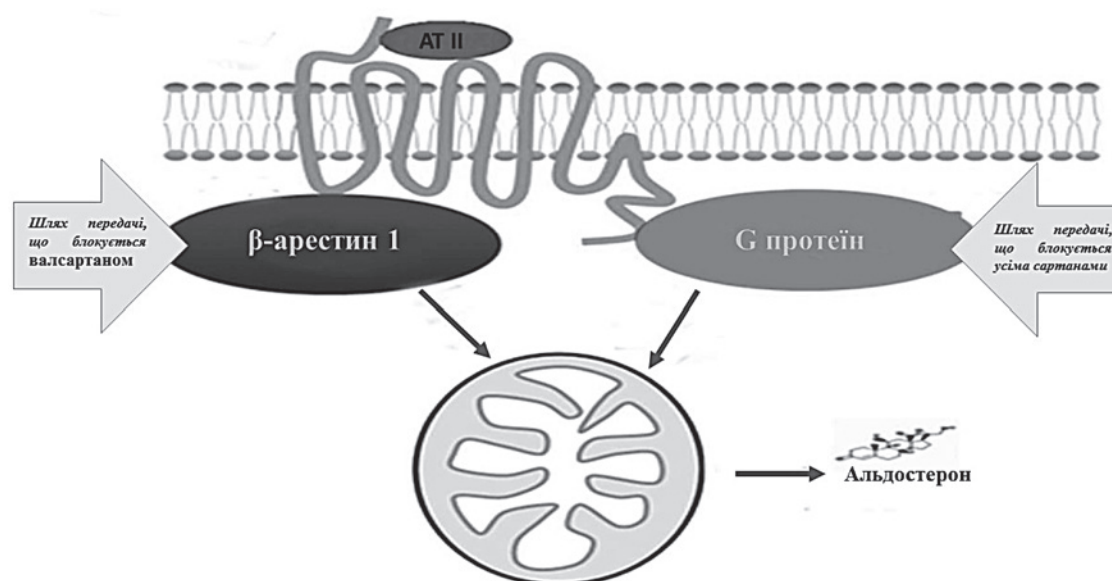


Рисунок. Вплив різних сартанів на ATII, опосередкований виробленням альдостерону в корі надниркових залоз

повна блокада обох шляхів буде пригнічувати синтез альдостерону.

Важливим є той факт, що не всі сартани однаково впливають на β -арестинний шлях: лозартан та ірбесартан майже не мають впливу, тому вони неефективні в зниженні рівня альдостерону. Валсартан є одним із найпотужніших сартанів у блокуванні синтезу альдостерону, у тому числі й завдяки інгібуванню β -арестинового шляху [21, 24, 25].

ХСН є фактором ризику розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН). Близько третини хворих на ХСН страждають від легкої до середньої тяжкості ХХН, і приблизно у чверті з них розвивається погіршення функції нирок під час госпіталізації з приводу ХСН [26]. Ці два захворювання часто співіснують [14], що значно погіршує прогноз хворого, а також потребує корекції дозування або призначення лікарських засобів, які мають альтернативний до нирок шлях виведення. Валсартан, який на 87% виводиться через гепатобіліарну систему [23], може без ризику і корекції дозування бути застосований у хворих зі зниженням функції нирок, яке є частим при ХСН.

ХСН можна розглядати як неминучий результат будь-якого захворювання, що при недостатньому контролі призводить до порушення функції серцевого м'яза. Найбільш частими причинами ХСН у світі є артеріальна гіпертензія (АГ) та ішемічна хвороба серця (ІХС) [5, 8], причому вклад АГ є найбільшим у країнах Латинської Америки та Східної Європи [9], Сполученого Королівства [5], а вклад ІХС — у країнах Західної Європи та Північної Америки [9]. Висока коморбідність є характерною рисою ХСН, а кількість виявлених захворювань збільшується з віком. У таких хворих важливо уникати

поліпрагмазії для підтримки задовільної прихильності до рекомендованого лікування. Тому треба намагатися обирати препарати, які одночасно діють на спільні ланки патогенезу ХСН та супутньої патології [27]. Використання сартанів, які мають вплив на один з основних спільних шляхів патогенезу ХСН та коморбідних станів, є обґрунтованим із точки зору зменшення загальної кількості лікарських засобів, що приймає хворий. Це, у свою чергу, буде сприяти зменшенню економічного навантаження на пацієнта та збільшувати прихильність до лікування. Проте, зважаючи на неоднакові властивості кожного БРА, які зумовлюють різні «ефекти молекули», необхідно обирати препарати з клінічно доведеною ефективністю для лікування як ХСН, так і захворювання, що призвело до її виникнення (найчастіше АГ або ІХС). Саме таким засобом є валсартан. Його ефективність при лікуванні АГ (дослідження VALUE [28]) та ІХС (дослідження VALIANT [29], ValPREST [30], VALVACE [31]) є доведеною, проте висвітлення результатів цих досліджень перебуває за рамками цього огляду. Більш детально зупинимося на доказовій базі застосування валсартану в лікуванні пацієнтів із ХСН.

Вплив валсартану на перебіг ХСН було вивчено під час проведення міжнародного мультицентрового (302 центри в 16 країнах) рандомізованого подвійно-сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial), що включало 5010 пацієнтів. Критеріями включення були: вік 18 років і старше, встановлений за 3 міс. до включення в дослідження діагноз «ХСН», функціональний клас за NYHA II, III, IV, стабільний перебіг захворювання, лікування протягом принаймні двох тижнів підбіраною

схемою з фіксованим дозуванням препаратів, яка могла включати іАПФ, діуретики, дигоксин та бета-адреноблокатори, ФВ менше за 40% на ЕхоКГ та дилатацію лівого шлуночка з ехокардіографічно вимірним внутрішнім розміром короткої осі наприкінці діастолі більше ніж 2,9 см/м² площі поверхні тіла [32]. Було заплановано оцінити вплив валсартану на 2 первинні кінцеві точки: смертність та комбіновану кінцеву точку смертності й захворюваності (визначалася як зупинка серця з реанімаційними заходами; госпіталізація, спричинена декомпенсацією ХСН, або призначення внутрішньовенних інотропних чи вазодилатуючих засобів протягом 4 годин та більше без надходження до стаціонару). За результатами дослідження було виявлено, що додавання валсартану до стандартної терапії приводило до зниження госпіталізацій, спричинених декомпенсацією ХСН, на 27,5% ($p < 0,001$). Лікування валсартаном порівняно з плацебо також привело до значного поліпшення класу NYHA, фракції викиду, ознак і симптомів серцевої недостатності та якості життя, зменшення сироваткової концентрації натрійуретичного пептиду ($p < 0,01$). Таким чином, валсартан статистично значуще зменшував комбіновану кінцеву точку смертності та захворюваності й покращував клінічні ознаки та симптоми в пацієнтів із серцевою недостатністю при додаванні до призначеної терапії [32].

Загрозливим для клінічної стабільності ХСН та прогнозу пацієнта є виникнення серцевих аритмій [14]. За даними дослідження, додавання валсартану до призначеної при ХСН терапії статистично значуще скорочувало кількість нових випадків фібриляції передсердь на 37% [32].

У своєму дослідженні Cintron зі співавт. показали, що підвищення показника фракції викиду (ФВ) більше ніж на 5% через 6 міс. (V-HeFT I) та 12 міс. (V-HeFT II) після початку лікування є найсильнішим предиктором виживаності незалежно від рівня ФВ, якого було досягнуто [33]. За даними дослідження Val-HeFT доведено, що у вибірці пацієнтів із ХСН із ФВ нижче за 35% у частини хворих було досягнуто рівня ФВ більш ніж 40% через 12 міс., і це покращення корелювало з прийомом валсартану. У цій групі основним за поширеністю захворюванням була АГ, а поширеність ІХС, навпаки, була незначною [34].

Для досягнення усіх переваг валсартану при лікуванні ХСН і ефективного блокування РАС його необхідно використовувати в дозуванні, що довело свою ефективність, пам'ятаючи про необхідність титрування з підвищенням дозування кожні два тижні. Початкова доза валсартану для лікування ХСН становить 40 мг двічі на добу, а цільова — 160 мг двічі на добу [14].

Також важливо пам'ятати, що лікарський засіб діє тільки тоді, коли пацієнт його приймає.

І вартість лікарського засобу часто є одним із факторів, що знижує прихильність до лікування. Необхідність доступнішої з економічного погляду терапії для лікування пацієнта з ХСН залишається актуальною, особливо для країн, що розвиваються [2]. Тому вихід на ринок України лікарського засобу **Тіара Соло** (діюча речовина — валсартан) фармацевтичної компанії «Дарниця» є знаковою подією, адже це дозволить, з одного боку, лікувати пацієнтів із ХСН відповідно до сучасних протоколів, а з іншого — буде сприяти підвищенню прихильності до лікування.

Висновки

Беручи до уваги сумну статистику, сьогодні можна впевнено говорити про світову епідемію ХСН. Кількість пацієнтів із цим захворюванням постійно збільшується, що призводить до зростання фінансових витрат (в основному за рахунок госпіталізацій), а смертність залишається високою, незважаючи на значний прогрес у медицині. Якість життя хворих, кількість госпіталізацій і прогноз при цій патології можуть бути значно покращені при дотриманні протоколів ведення хворих із ХСН лікарями та підвищенні прихильності пацієнтів до призначеного лікування.

Блокада РАС сартанами, не викликаючи побічних ефектів та феномену «вислизання», що є характерними для іАПФ, сприяє підвищенню прихильності до лікування, більш стабільному фармакодинамічному ефекту й одночасно блокує спільну ланку патогенезу ХСН, АГ, ІХС, ХХН. Останнє приводить до зменшення кількості засобів, які одночасно приймає хворий, що знову сприяє підвищенню прихильності до лікування.

Проте не всі сартани однакові за клінічними та фармакологічними ефектами. Валсартан має здатність незворотно зв'язувати рецептори 1-го типу до АТІІ, що робить опосередкованим ефекти стабільнішими навіть при значній концентрації АТІІ в крові. Зважаючи на складну гормональну взаємодію, що лежить в основі патогенезу ХСН, у якій АТІІ та альдостерон мають вагомe значення, обґрунтованим є призначення лікарського засобу, який би впливав на обидва учасники цього процесу. Здатність валсартану до блокування альтернативного (β-арестинного) шляху синтезу альдостерону в надниркових залозах виділяє його серед інших сартанів при лікуванні ХСН.

Рандомізовані подвійно-сліпі плацебо-контрольовані клінічні дослідження валсартану в комплексному лікуванні ХСН показали зменшення частоти госпіталізацій, покращення симптомів та клінічних ознак захворювання, зниження смертності при добрій переносимості терапії. Це дозволяє рекомендувати цей засіб як один з основних у лікуванні хворого з ХСН.

Список використаної літератури

1. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017 / S.L. James, D. Abate, K.H. Abate [et al.] // *The Lancet*. — 2018. — Vol. 392, No. 10159. — P. 1789-1858.
2. Heart failure: preventing disease and death worldwide / P. Ponikowski, S.D. Anker, K.F. AlHabib [et al.] // *ESC Heart Failure*. — 2014. — Vol. 1, No. 1. — P. 4-25.
3. Epidemiology of heart failure / A. Groenewegen, F.H. Rutten, A. Mosterd, A.W. Hoes // *European Journal of Heart Failure*. — 2020. — Vol. 22, No. 8. — P. 1342-1356.
4. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure / A.P. Ambrosy, G.C. Fonarow, J. Butler [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2014. — Vol. 63, No. 12. — P. 1123-1133.
5. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals / N. Conrad, A. Judge, J. Tran [et al.] // *The Lancet*. — 2018. — Vol. 391, No. 10120. — P. 572-580.
6. Savarese G. Global public health burden of heart failure / G. Savarese, L.H. Lund // *Cardiac Failure Review*. — 2017. — Vol. 3, No. 1. — P. 7-11.
7. Chronic heart failure / F. Edelmann, C. Knosalla, K. Mörike [et al.] // *Deutsches Ärzteblatt International*. — 2018. — Vol. 115, No. 8. — P. 124-130.
8. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF registry / S.J. Greene, J. Butler, N.M. Albert [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2018. — Vol. 72, No. 4. — P. 351-366.
9. Clinical course of patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction / J. Butler, M. Yang, M.A. Manzi [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2019. — Vol. 73, No. 8. — P. 935-944.
10. Real world heart failure epidemiology and outcome: a population-based analysis of 88,195 patients / N. Farré, E. Vela, M. Clèries [et al.] // *PloS One*. — 2017. — Vol. 12, No. 2. — P. e0172745.
11. Rogers F.J. A stepwise approach to the management of heart failure and its comorbidities / F.J. Rogers, Z. Saghir // *The Journal of the American Osteopathic Association*. — 2020. — Vol. 120, No. 2. — P. 90-99.
12. World heart federation roadmap for heart failure / J.P. Ferreira, S. Kraus, S. Mitchell [et al.] // *Global. Heart*. — 2019. — Vol. 14, No. 3. — P. 197-214.
13. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure / D. Levy, S. Kenchaiah, M.G. Larson, [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. — 2002. — Vol. 347, No. 18. — P. 1397-1402.
14. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European society of cardiology (ESC) developed with the special contribution of the heart failure association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker [et al.] // *European Heart Journal*. — 2016. — Vol. 37, No. 27. — P. 2129-2200.
15. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of America / C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt, [et al.] // *Circulation*. — 2017. — Vol. 136, No. 6. — P. e137-e161.
16. Initiation, continuation, or withdrawal of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced ejection fraction / L.G. Gilstrap, G.C. Fonarow, A.S. Desai [et al.] // *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. — 2017. — Vol. 6, No. 2. — P. e004675.
17. Renin-angiotensin system inhibition and lower 30-day all-cause readmission in medicare beneficiaries with heart failure / K. Sanam, V. Bhatia, N.S. Bajaj [et al.] // *The American journal of medicine*. — 2016. — Vol. 129, No. 10. — P. 1067-1073.
18. Maximally recommended doses of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors do not completely prevent ACE-mediated formation of angiotensin II in chronic heart failure / U.P. Jorde, P.V. Ennezat, J. Lisker [et al.] // *Circulation*. — 2000. — Vol. 101, No. 8. — P. 844-846.
19. Angiotensin converting enzyme (ACE) and non-ACE dependent angiotensin II generation in resistance arteries from patients with heart failure and coronary heart disease / M.C. Petrie, N. Padmanabhan, J.E. McDonald [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2001. — Vol. 37, No. 4. — P. 1056-1061.
20. Miura S. Angiotensin II type 1 receptor blockers: class effects vs. molecular effects / S. Miura, S.S. Karnik, K. Saku // *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system: JRAAS*. — 2011. — Vol. 12, No. 1. — P. 1-7.
21. The place of ARBs in heart failure therapy: is aldosterone suppression the key? / U. Markan, S. Pasupuleti, C.M. Pollard [et al.] // *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. — 2019. — Vol. 13. — DOI: 1753944719868134.
22. Mapping tissue angiotensin-converting enzyme and angiotensin AT1, AT2 and AT4 receptors / J. Zhuo, I. Moeller, T. Jenkins [et al.] // *Journal of Hypertension*. — 1998. — Vol. 16, No. 12. — P. 2027-2037.
23. Markham A. Valsartan / A. Markham, K.L. Goa // *Drugs*. — 1997. — Vol. 54, No. 2. — P. 299-311.
24. Lymporopoulos A. Angiotensin receptor blocker drugs and inhibition of adrenal beta-arrestin-1-dependent aldosterone production: implications for heart failure therapy / A. Lymporopoulos, B. Aukszi // *World Journal of Cardiology*. — 2017. — Vol. 9, No. 3. — P. 200-206.
25. Suppression of adrenal β -arrestin-1-dependent aldosterone production by ARBs: head-to-head comparison / S. Dabul, A. Bathgate-Siryk, T.R. Valero [et al.] // *Scientific Reports*. — 2015. — Vol. 5. — P. 8116.
26. Filippatos G. Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem / G. Filippatos, D. Farmakis, J. Parissis // *European Heart Journal*. — 2014. — Vol. 35, No. 7. — P. 416-418.
27. Zimmermann G.R. Multi-target therapeutics: when the whole is greater than the sum of the parts / G.R. Zimmermann, J. Lohár, C.T. Keith // *Drug Discovery Today*. — 2007. — Vol. 12, No. 1-2. — P. 34-42.
28. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial / S. Julius, S.E. Kjeldsen, M. Weber [et al.] // *Lancet (London, England)*. — 2004. — Vol. 363, No. 9426. — P. 2022-2031.
29. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both / M.A. Pfeffer, J.J.V. McMurray, E.J. Velazquez [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. — 2003. — Vol. 349, No. 20. — P. 1893-1906.
30. Valsartan for prevention of restenosis after stenting of type b2/c lesions: the VAL-PREST trial / S. Peters, B. Götting, M. Trümmel [et al.] // *The Journal of Invasive Cardiology*. — 2001. — Vol. 13, No. 2. — P. 93-97.
31. Valsartan versus ACE inhibition after bare metal stent implantation-results of the VALVACE trial / S. Peters, M. Trümmel, W. Meyners, [et al.] // *International Journal of Cardiology*. — 2005. — Vol. 98, No. 2. — P. 331-335.
32. Cohn J.N. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure / J.N. Cohn, G. Tognoni // *New England Journal of Medicine*. — 2001. — Vol. 345, No. 23. — P. 1667-1675.
33. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. the V-HeFT VA cooperative studies group / G. Cintron, G. Johnson, G. Francis [et al.] // *Circulation*. — 1993. — Vol. 87, No. 6 Suppl. — P. VI17-23.
34. Heart failure with improved ejection fraction: clinical characteristics, correlates of recovery, and survival / V.G. Florea, T.S. Rector, I.S. Anand, J.N. Cohn // *Circulation: Heart Failure*. — 2016. — Vol. 9, No. 7. — P. e003123.

Надійшло до редакції 19.02.2021 р.

Є.Х. Заремба, В.С. Заремба,
Н.О. Рак, М.М. Вірна,
Л.М. Нодь, Д.Н. Федчишин

Львівський національний
медичний університет ім. Данила
Галицького

TUMOR ПРАВОЇ НИРКИ (клінічний випадок)

Резюме. У статті описано клінічний випадок пухлини правої нирки, клінічний перебіг, сучасні методи діагностики та лікування.

Ключові слова: пухлина правої нирки, артеріальна гіпертензія, клінічний перебіг, діагностика, лікування.

Хворий В., 1957 р. н., перебував на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні Кошівського некомерційного підприємства клінічної лікарні швидкої медичної допомоги (КЛШМД) м. Львова. Звернувся зі скаргами на стискаючі болі за грудниною та в ділянці серця, у стані спокою та при незначному фізичному й психоемоційному навантаженні, тривалістю 10 хвилин, без іррадіації, які зникають після прийому 1 таблетки нітрогліцерину, відчуття прискореного серцебиття, задишку в стані спокою та при незначному фізичному навантаженні, коливання артеріального тиску, головний біль, запаморочення, біль і виділення крові під час сечовипускання, загальну слабкість, швидку втомлюваність, зниження працездатності. З анамнезу захворювання відомо, що вважає себе хворим на ІХС та АГ протягом останніх 5 років, коли вперше почав відмічати стискаючі болі за грудниною та в ділянці серця, при незначному фізичному та психоемоційному навантаженні, тривалістю 10 хвилин, без іррадіації, які зникали після прийому 1 таблетки нітрогліцерину, підвищення артеріального тиску до 180/100 мм рт. ст. (зі слів хворого). Гіпотензивну терапію приймав нерегулярно. 02.08.2019 року переніс інфаркт міокарда по передньосептальній боковій стінці лівого шлуночка з поширенням на верхівку з проведенням стентування передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (ПМШГ ЛКА).

З анамнезу життя відомо, що в матері був інфаркт міокарда, у батька — розсіяний склероз, у бабусі — рак прямої кишки. Професійний анамнез — обтяжений, працював на заводі з професійно-шкідливими факторами ризику (свинець) з виробництва кристалю протягом 25 років, з 2000 року — слюсарем. Перенесені захворювання: часті ГРВІ, тонзилектомія (у 10 років), аденоїдектомія (в 11 років),

хронічний холецистит (із 1967 р.), псоріаз (20 років), пневмонія, аденома простати (2010 р.). Шкідливі звички: куріння (48 років), викурював 1,5 пачки сигарет на день, алкоголь (із 15 років), випивав 2 л вина щодня. Хворому було проведено:

1. УЗД органів малого таза: права нирка — розміри 134x80 мм, кірковий шар чітко не візуалізується, ехогенність підвищена, контур нечіткий, нерівний, чашково-мискова система (ЧМС) не розширена, без затримки сечі, по нижньому полюсі візуалізується солідний утвір 126x96 мм, виявлено кісти в с/3 21x19 мм, у в/п діаметром 66 мм. Ліва нирка: розміри 109x60 мм, кірковий шар 19 мм потовщений, ехогенність середня, контур чіткий, рівний, ЧМС не розширена, без затримки сечі, об'ємні утвори не виявлено. Сечовий міхур: розмір $V = 870 \text{ см}^3$, контур чіткий, рівний, конкрементів не виявлено. Простата: розміри — 5,33x3, 92x4,07, контур чіткий, рівний, неоднорідний кальцинозом, $V = 44,47$, маса — 46,7 г. Висновок: Ехогенність-картина Нефрома правої нирки. Кісти правої нирки. Хронічний аденопростатит.

2. Консультація уролога: хворий скаржиться на часті позиви до сечовипускання, без домішок крові. Нирки — симптом Пастернацького негативний з обох боків. Враховуючи дані УЗД, діагноз: tumor правої нирки.

Рекомендовано дообстеження: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, цукор, комп'ютерна томографія (КТ) нирок, ПСА крові.

3. Простат-специфічний антиген загальний (ПСА): 24,28 (до 4,1).

4. КТ органів черевної порожнини з контрастуванням: Нирки розташовані типово. Права нирка: розміри 60x54x84 мм. По середньонижньому полюсі правої нирки визначається тканинний утвір розмірами 136x85x88 мм, поширюється на

товщину паренхіми нирки, компресує та інвазує чашечки нижнього сегмента правої нирки. Верхній край утвору контактно прилягає до нижнього краю печінки з ознаками інвазії, протяжність — до 31 мм. При довенному болюсному контрастуванні в артеріально-портальну фазу відмічається швидке інтенсивне, але гетерогенне підсилення утворення, з подальшим вимиванням (wash-out) контрастної речовини у венозну та віддалену фази. Нижній контур утвору прилягає до латеральної стінки екстраренальної частини сечоводу, без ознак інвазії. Права ниркова артерія відходить у типовому місці, хід звивистий, утвір компенсує сегментарну гілку середнього сегмента. Права ниркова вена без ознак пухлинного тромбозу. Субкапсульно у верхньому полюсі гіподенсивні утвори розмірами 6 мм, 5 мм та 60x44 мм, із чіткими контурами, що не накопичують КР. Додаткових судин нирок не виявлено. Ліва нирка: розміри 65x53x81 мм, контури нирки чіткі, паренхіма звичайної товщини, кірково-медулярна диференціація збережена, порожниста система не деформована, не розширена. Видільна функція нирок збережена. Сечоводи не розширені, без патологічних включень. Надниркові залози розшташовані типово, звичайної форми, не потовщені, без видимих патологічних утворів. Печінка звичайних розмірів із чітким рівним контуром, паренхіма печінки звичайної щільності та структури, без вогнищевих змін, внутрішньопечінкові та позапечінкові протоки не розширені. Жовчний міхур: контури чіткі, стінка не потовщена, у шийці візуалізуються конкременти 4,7 та 6,8 мм. Селезінка типово розташована, розмірами не збільшена, контури чіткі. Підшлункова залоза не потовщена, звичайних розмірів, неоднорідної щільності без видимих об'ємних утворів, протока залози не розширена. Візуалізуються парааортальні лімфатичні вузли, нижче відродження ниркових артерій, білатерально — до 11 мм, мезентеріальні — до 7 мм, праві ободові — до 7 мм, усі лімфатичні вузли накопичують КР. Вільної рідини в черевній порожнині не виявлено. Тіла хребців поперекового відділу хребта без ознак деструкції, з краєвими розростаннями. Просвіт спинномозкового каналу збережений. Видимі відділи кишківника без особливостей. Збільшення лімфатичних вузлів у порожнині таза не виявлено. Простата збільшена, неоднорідної структури.

Висновок: об'ємний утвір правої нирки (рис. 1).

Враховуючи характеристики контрастного підсилення (гіперваскуляризацію, wash-out), насамперед потрібно думати про renal cell carcinoma T4N2M0, індекс PADUA 12. Парааортальна лімфаденопатія.

5. Магнітно-резонансна томографія органів малого таза. Ділянка входу в таз звичайна, з нормальною конфігурацією крил клубових кісток

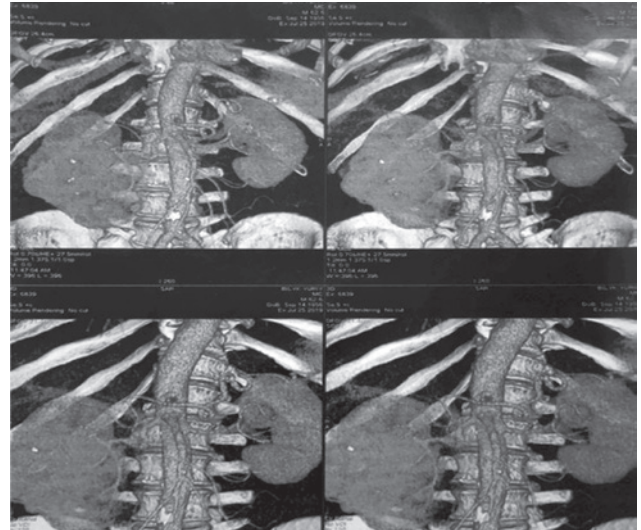


Рис. 1. Тумор правої нирки

і сіднично-поперекових м'язів. Відділи сліпої та прямої кишки, що візуалізуються, без змін. Параректальна та ішіоректальна жирова клітковина без особливостей. Адекватно наповнений сечовий міхур має чіткі контури та нормальну товщину стінок, вміст гомогенний. Передміхурова залоза збільшена в розмірах до 43x45x33 мм. Структура залози негетерогенна за рахунок гіпоінтенсивного в T2-режимі, з обмеженням дифузії в DWI утвору в периферичній зоні справа, який поширюється в перехідну зону, розмірами до 28x40. Утвір деформує контур залози, по латеральному краю прилягає до м'яза dna стінки таза, без ознак інвазії, поширюється за межі капсули, інвазує правий сім'яний міхурець та щільно прилягає до мезоректальної фасції. Судини малого таза звичайної протяжності і діаметра. По ходу зовнішньої клубової артерії зліва лімфовузол до 16x23 мм, по ходу внутрішньої клубової артерії справа лімфовузол до 15x18 мм, на рівні лівого сім'яного міхурця зліва вузол до 12 мм, справа в затульному отворі вузол розмірами до 10x20 мм. У пахових ділянках з обох боків поодинокі вузли до 6 мм. Кістки таза, головки стегнових кісток, крижово-клубові зчленування і лобковий симфіз без змін. М'які тканини без змін.

Висновок: С-г простати справа з інвазією сім'яного міхурця та інфільтрацією мезоректальної фасції, MTS ураженням тазових лімфовузлів (T4N1M0).

6. Біопсія простати: ліва частка — ацинарна карцинома (за Глісоном 3+3 бали), права частка — ацинарна карцинома (за Глісонами 4+4 бали).

7. УЗД органів черевної порожнини. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги, край гострий. Структура дрібно-зерниста, ехогенність звичайна. Об'ємні утвори не візуалізуються. Внутрішні печінкові протоки не розширені. Гепатикохоledох — 6 мм. Ворітна вена — 11 мм.

Селезінкова — 6 мм. Жовчний міхур не заблокований, у просвіті жовч, стінка — 3 мм, чітка. Селезінка гомогенна — 10x4,6 см. Підшлункова залоза чітка, паренхіма її нормозерниста, контур рівний. Ехогенність звичайна. Головка — 30 мм, тіло — 17 мм, хвіст — 23 мм. Вірсунгова протока не розширена. Заочеревинний просвіт не набряклий, без розріджень. Лімфовузли не збільшені. Нирки розташовані типово. Права — 10x4,7 см. У проєкції верхнього полюса візуалізуються дві кісти — 7 та 2 см. Кірковий шар чіткий, товщиною 15 мм. ЧМС незначно розширена. З паренхіми нирки виходить велика тканинна (пухлина) маса розмірами 13x11 см, із нерівним контуром. Кровоплин по судинах тканини значний. Ліва нирка — 10,1x4,7 см. Кірковий шар чіткий, контур нерівний, товщиною 17-20 мм. ЧМС не розширена, помірний сольовий діатез. Простата гіпоехогенна, неоднорідна, з нерівним контуром. Розміри простати — 51x49 мм. Середня частка — 25x21 мм. У проєкції лівої клубової артерії візуалізується лімфовузол 28x20 мм. Вільна рідина в черевній порожнині не візуалізується. Рекомендовано консультація онкохірурга.

Діагноз: Тумор правої нирки. Кіста правої нирки. Аденома простати. Збільшений лімфовузол у проєкції лівої клубової артерії.

При об'єктивному обстеженні загальний стан хворого середньої важкості. Положення в ліжку активне. Будова тіла правильна. Конституція нормостенічна. Шкірні покриви: чисті, вологі, блідого кольору. Периферичні набряки відсутні. Підшкірна клітковина розвинена помірно. Периферійні лімфатичні вузли не збільшені, не спаяні з навколишніми тканинами. М'язовий тонус та сила збережені. Кістково-суглобова система без особливостей. Температура тіла — 36,6 °C. Шийні судини не візуалізуються. Ділянка серця без змін. Верхівковий поштовх у V міжребер'ї на 1,5 см вліво від середньоключичної лінії. ЧСС та пульс — 98 уд./хв. АТ — 150/90 мм рт. ст., SpO₂ — 96%. Межі серця зміщені вліво на 1,5 см від лівої середньоключичної лінії. Аускультативно: тони серця ослаблені, ритмічні, акцент II тону над аортою. Дихання носом вільне, грудна клітка симетрична, при пальпації не боліча, еластична, резистентна. Над- та підключичні ямки — без особливостей. Міжреберні проміжки не змінені. Перкуторно: над легеньками ясний легеневиий звук. Аускультативно: ослаблене дихання в нижніх відділах легень. Частота дихання — 20 уд./хв. Язик сухий, обкладений білим нальотом. Зів гіперемований. Мигдалики не змінені, зуби сановані. Живіт округлої форми, при пальпації м'який, не болічий. Печінка +1 см виступає з-під краю реберної дуги. Селезінка та підшлункова залоза без особливостей. Сечовидільна система: ділянка нирок і сечового міхура не змінена. Нирки не пальпуються. Симптом

Пастернацького (+-) з обох боків. Діурез достатній. При сечовипусканні біль із домішками крові в сечі. Випорожнення не змінені.

В умовах стаціонару хворому було проведено лабораторно-інструментальні методи дослідження та консультації спеціалістів:

Результати лабораторних досліджень при надходженні: загальний аналіз крові: гемоглобін — 106 г/л (130-160 г/л), еритроцити — $3,2 \times 10^{12}$ в 1 л ($4-5 \times 10^{12}$ в 1 л), лейкоцити — $6,4 \times 10^9$ в 1 л ($4-9 \times 10^9$ в 1 л), еозинофіли — 0% (0-1%), паличкоядерні — 4% (1-2%), сегментоядерні — 56% (47-72%), лімфоцити — 30% (19-37%), моноцити — 10% (3-11%), тромбоцити — 304×10^9 в 1 л ($180-320 \times 10^9$ в 1 л), ШОЕ — 60 мм/год (6-15 мм/год), цукор крові — 4,7 ммоль/л (3,33-5,55 ммоль/л). Біохімічний аналіз крові: білірубін загальний — 8,11 мкмоль/л (до 21 мкмоль/л), креатинін — 175 мкмоль/л (44-80 мкмоль/л), АсАТ — 13,8 Од/л (32 Од/л), АлАТ — 6,5 Од/л (33 Од/л), сечовина — 10,7 ммоль/л (2,76-8,07 ммоль/л), сечова кислота — 361 мкмоль/л (142,8-39,2 мкмоль/л), амілаза — 131,8 Од/л (64,0-220,0 Од/л), загальний білок — 72,1 г/л (66,0-87,0 г/л), лужна фосфатаза — 244,8 Од/л (64,0-306,0 Од/л), К — 4,56 ммоль/л (3,50-5,10 ммоль/л), Na — 136,16 ммоль/л (130-156 ммоль/л). Простат-специфічний антиген — 33,5 (60-70 р. до 4,1). Ліпіддограма: β -ліпопротеїди — 55 одSH (40-60 одSH), загальний холестерин — 3,13 мМ/л (3,6-5,2 мМ/л), холестерин ЛПВЩ — 1,14 мМ/л (>0,9 мМ/л), холестерин ЛПНЩ — 2,20 мМ/л (<2,6 мМ/л), холестерин ЛПДНЩ — 0,80 мМ/л (0,3-0,6 мМ/л), тригліцериди — 1,77 мМ/л (0,44-1,82 мМ/л), коефіцієнт атерогенності — 2,91 (чоловіки — 2,36-2,64). Коагулограма: протромбіновий час — 17,5" (15-17"), протромбіновий індекс — 85,7% (85-100%), загальний фібриноген — 6,9 г/л (2-4 г/л). Гострофазові показники: антистрептолізин-О — до 200 (до 200), С-реактивний білок — 60 (до 5), ревматоїдний фактор (–) від'ємний МО/мл (до 14 МО/мл), серомукоїди — 0,514 ум. од. (3-5 од.). Загальний аналіз сечі: колір солом'яно-жовтий (солом'яно-жовтий), слабо мутна (прозора), реакція кисла (кисла), білок «0,298» (немає), еритроцити — 7-10 (0-1 у полі зору), епітелій — 3-4 в полі зору (0-3 в полі зору), лейкоцити — 20-25 у полі зору (0-4 в полі зору), циліндри — 0-2 (немає), слиз «-» (немає), кристали сечової кислоти (немає). Проба за Аддісом — Каковським: лейкоцити — 3 000 000/добу (N — 2 000 000/добу), еритроцити — 933 393/добу (N — 1 000 000/добу), циліндри — 0/добу (N — 20 000/добу).

Інструментальні методи дослідження та консультації спеціалістів:

1. **ЕКГ:** ритм синусовий, правильний, ЧСС — 98, ЕВС — відхилена вліво, перехідна зона — не визначається, вольтаж знижений, QS у V₁, V₂, підвищений ST у V₁, V₂, V₃, знижений ST у V₆, (-T) у V₁, V₂, V₃.

2. **Добовий моніторинг артеріального тиску:** при застосуванні комбінації раміприл та амлодипін (10/5 мг по 1 таб. 2 рази на добу). Результати протягом лікування наведено в таблиці.

Таблиця. Моніторинг артеріального тиску

Показники/дата	До лікування	Після лікування	Норма
САТ д, мм рт. ст.	159,6	117,8	120 мм рт. ст.
ДАТ д, мм рт. ст.	101,1	64,8	70 мм рт. ст.
САТ н, мм рт. ст.	163,4	106,9	130 мм рт. ст.
ДАТ н, мм рт. ст.	103,7	59,7	80 мм рт. ст.
ЧСС, уд/хв	68,8	62,4	60-80 уд/хв
САТ доб, мм рт. ст.	161,5	112,4	135 мм рт. ст.
ДАТ доб, мм рт. ст.	102,4	62,3	85 мм рт. ст.
ПАТ д, мм рт. ст.	58,5	53	50 мм рт. ст.
ПАТ н, мм рт. ст.	59,7	47,2	50 мм рт. ст.
ПАТ доб, мм рт. ст.	59,1	50,1	45 мм рт. ст.
ІЧ САТ, %	67,3	23,4	<25%
ІЧ ДАТ, %	60,2	24,3	<25%
ІНТ, %	64,3	18,7	<25%
ДІ	-1,9	17,5	

3. ЕхоКГ:

Висновок: ІХС. Постінфарктний кардіосклероз. Аневризма верхівки ЛШ (циркулярно), акінезія передньої стінки ЛШ. Атеросклероз аорти. Розміри камер серця нормальні. Гіпертрофія стінок лівого шлуночка. Скоротливість міокарда не знижена. Фракція викиду — 43%. Діастолічна дисфункція ЛШ І тип.

4. ЕхоКГ повторно: без суттєвої динаміки.

5. **УЗД органів черевної порожнини та щитоподібної залози:** Печінка — 150 мм, дещо збільшена, структура не зерниста, підвищена ехогенність. Жовчні протоки не розширені, об'ємних утворів не виявлено. Холедох не розширений. Жовчний міхур малих розмірів, стінка — 2,1 мм, конкрементів не виявлено. Підшлункова залоза: структура зерниста, об'ємних утворів не виявлено, дещо підвищена ехогенність. Нирки: права — рідинний утвір d=75x15 мм, контур чіткий, нерівний, кровоплин підвищений, об'ємні утвори d=110x95 мм, неоднорідної структури, ЧМС не розширена, без затримки сечі. Селезінка однорідна. Простата: контур горбистий, маса кальцинатів, V=77 мм, структура гетерогенна.

Щитоподібна залоза: локалізація типова. Перешийок — 3 мм. Права частка: 33x11x14,7 мм, V=5,3 мм³; ліва частка: 35,6x17,7x19 мм, V=8,9 мм³. Контури чіткі, рівні. У правій частці колоїдний вузол діаметром 10 мм, ізоехогенний вузол діаметром 4 мм. Ехогенність середня. Васкуляризація збережена.

Висновок: Жировий гепатоз, кісти правої нирки. Тумор правої нирки. Хронічний аденопростатит. Колоїдний зоб.

6. Консультація офтальмолога: Dis OD/OS=1,0/1,0. Середовища прозорі. ДЗН блідо-рожеві, межі

чіткі, артерії сітківки звужені, вени без особливостей.

Висновок: Пресбіопія, ангіопатія сітківки.

7. **Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки:** вогнищево-інфільтративних змін у легенях не виявлено. Дифузна деформація легеневого рисунка з помірними фіброзними змінами. Корені легень структурні; куполи діафрагми чіткі, синуси вільні. Cor — без особливостей. Ознаки остеохондрозу в грудному відділі хребта. Висновок: Помірні фіброзні зміни (рис. 2).



Рис. 2. Помірні фіброзні зміни легень

8. **Консультація невропатолога:** Скарг не висловлює. Хворіє на ГХ, рік тому проведено стентування коронарних артерій у зв'язку з інфарктом міокарда. У серпні 2019 року діагностовано пухлину правої нирки із компресією ниркової артерії. У свідомості. Зіниці D=S. Рух очних яблук у повному об'ємі. Обличчя симетричне. Ковтання не порушене. Сухожилкові рефлекси D=S. Активні рухи в кінцівках збережені. Патологічних менингеальних рефлексів немає. У позі Ромберга легке похитування.

На момент огляду даних за вогнищеве захворювання ЦНС немає.

Клінічний діагноз:

ІХС. Прогресуюча стенокардія. Стабільна стенокардія напруги. ФК III. Постінфарктний кардіосклероз (02.08.2019). Коронарографія: стентування ПМШГ ЛКА. Недостатність мітрального клапана (МК +1). Гіпертонічна хвороба III стадія, 3-й ступінь, ризик дуже високий (4). Ангіопатія сітківки. Пресбіопія.

СН II А, ФК III зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка (ФВ — 43%). Діастолічна дисфункція лівого шлуночка I тип.

Колоїдний зоб.

Помірні фіброзні зміни легень.

Стеатогепатоз.

Тумор правої нирки. Кісти правої нирки. Cancer простати справа з інвазією сім'яного міхурця та інфільтрацією мезоректальної фасції, MTS ураженням тазових лімфовузлів (T4N1M0).

Остеохондроз грудного відділу хребта.

Проведене лікування:

- Режим I, II, III.
- Раціон № 2.
- Sol. Analgini 50% — 2,0 + Sol. dimedroli 1% — 1,0 в/м 2 р/д № 5; Tab. Nitrosorbidi 10 mg 1 таб. 3 р/д; Tab. Corioli 3,125 1 таб. 2 р/л; Tab. Chartuli AM 5/5 1 таб. 2 р/д; Tab. Klivasi 40 mg 1 таб. 1 р/д; Tab. Plavixi 75 mg 1 таб. 1 р/д; Corvitini 0,5 + Sol. NaCl 0,9% — 50,0 в/в крап. за схемою № 7; Sol. Syferi 10,0 + Sol. NaCl 0,9% — 100,0 в/в крап. 1 р/д № 5; Sol. Geparizini 20,0 в/в пов. стр. 1 р/д № 5; Ampicillini 1,0 + Sol. Novocaini 0,5% — 5,0 в/м 4 р/д; Tab. Nitroxolini 0,005 1 таб. 3 р/д; Олія Амаранта по ½ ч/л 3 рази на день за 20 хвилин до їди; Tab. Pantoprasoli 40 mg 1 таб. 1 р/д; Tab. Cvertini 1 таб. 3 р/д.

Після проведеного лікування загальний стан пацієнта з покращенням у зв'язку з відсутністю стискаючих болів за грудниною та в ділянці серця в стані спокою й при незначному фізичному та психоемоційному навантаженні, нормалізацією артеріального тиску на тлі гіпотензивної терапії, задишка в стані спокою та відчуття прискореного серцебиття не турбує, біль та виділення крові при сечовипусканні відсутні, нормалізація лабораторних показників — загальний аналіз крові: гемоглобін — 122 г/л (130-160 г/л), еритроцити — $3,6 \times 10^{12}$ в 1 л ($4-5 \times 10^{12}$ в 1 л), лейкоцити — $6,8 \times 10^9$ в 1 л ($4-9 \times 10^9$ в 1 л), еозинофіли — 0% (0-1%), паличкоядерні — 0% (1-2%), сегментоядерні — 70% (47-72%), лімфоцити — 26% (19-37%), моноцити — 4% (3-11%), тромбоцити — 230×10^9 в 1 л ($180-320 \times 10^9$ в 1 л), ШОЕ — 14 мм/год (6-15 мм/год), цукор крові — 4,5 ммоль/л (3,33-5,55 ммоль/л); біохімічний аналіз крові: білірубін загальний — 8,11 мкмоль/л (до 21 мкмоль/л), креатинін — 146 мкмоль/л (44-80 мкмоль/л), АсАТ — 16,5 Од/л (32 Од/л), АлАТ — 8,8 Од/л (33 Од/л), сечовина — 9,8 ммоль/л (2,76-8,07 ммоль/л), сечова кислота — 335 мкмоль/л (142,8-39,2 мкмоль/л), амілаза — 107,4 Од/л (64,0-220,0 Од/л), загальний білок — 72,7 г/л (66,0-87,0 г/л), лужна фосфатаза — 270,5 Од/л (64,0-306,0 Од/л), простат-специфічний антиген — 32,5 (60-70 р. до 4,1); коагулограма: протромбіновий час 18" (15-17"), протромбіновий індекс — 83,3% (85-100%), загальний фібриноген — 4,2 г/л (2-4 г/л); гострофазові показники: антистрептолізин-О — до 200 (до 200), С-реактивний білок — 48 (до 5), ревматоїдний фактор (–) від'ємний МО/мл (до 14 МО/мл), серомукіди — 0,401 ум. од. (3-5 од.); загальний аналіз сечі: колір жовтий (солом'яно-жовтий), прозора (прозора), реакція кисла (кисла), білок «сліди» (немає), еритроцити «-» (0-1 у полі зору), епітелій незначна кількість (0-3 в полі зору), лейкоцити — 6-8 у полі зору (0-4 в полі зору), циліндри «-» (немає), слиз «-» (немає), кристали сечової кислоти — незначна кількість (немає); проба за Аддісом — Каковським: лейкоцити — 1 066 666/добу (до 2 000 000/добу),

еритроцити — 0/добу (до 1 000 000/добу), циліндри — 0/добу (до 20 000/добу).

Хворий у задовільному стані скеровується на лікування до Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру.

Пухлини нирок (рак нирки або нирково-клітинний рак) — онкологічне захворювання, яке найчастіше уражає людей віком від 55 до 60 років. За даними статистики, на рак нирки припадає близько 2% від усіх онкологічних захворювань. Імовірність захворюваності на рак нирки в чоловіків майже вдвічі більша, ніж у жінок [1, 2]. До основних факторів, що сприяють розвитку раку нирки, відносять: вік і стать (у чоловіків ця патологія спостерігається вдвічі частіше, причому захворюваність досягає свого максимуму до 70 років), ожиріння (у результаті численних досліджень було підтверджено, що на можливий розвиток раку нирки впливає надмірна маса тіла), куріння (куріння тютюну є доведеним фактором ризику розвитку всіх злоякісних новоутворень, ризик появи пухлини нирки, порівняно з людьми, що не палять, зростає від 30 до 60%), артеріальна гіпертензія, захворювання нирок (було відмічено підвищення ризику розвитку нирково-клітинного раку у хворих із термінальною стадією ХНН (хронічна ниркова недостатність)), сечогінні лікарські засоби (деякі дослідники пов'язують появу цього онкологічного захворювання з використанням діуретичних препаратів), цукровий діабет (було відзначено збільшення захворюваності на рак нирки в людей, хворих на діабет), харчування (на думку більшості дослідників, вживання фруктів і овочів значно знижує ризик розвитку цієї злоякісної пухлини) [3, 4].

Рак нирки дає метастази лімфогенним і гематогенним шляхом. У 30-50% пацієнтів після проведеної нефректомії розвиваються метастази [5]. Найбільш поширеним типом цього злоякісного новоутворення є нирково-клітинна карцинома або нирково-клітинний рак, що захоплює частину нирки, яка називається ниркова паренхіма. На початкових стадіях це захворювання перебігає безсимптомно та виявляється зовсім випадково при комп'ютерному або ультразвуковому дослідженні з приводу наявності інших захворювань. Унаслідок цього класична тріада симптомів, яка описується у хворих на рак нирки (пальпована пухлина, кров у сечі, больові відчуття в поперековій ділянці), на сьогодні трапляється вкрай рідко. Найпоширенішим симптомом є кров у сечі (гематурія), яка з'являється постійно або періодично та при масивній кровотечі може проявлятися у вигляді згустків. При здавлюванні або проростанні пухлиною навколишніх тканин і при нирковій коліці виникають больові відчуття в животі та попереку. Наявність гострого болю може бути викликано крововиливом у пухлину або внаслідок її розриву з подальшим формуванням заочеревинної

гематоми. Третім місцевим симптомом раку нирки є пухлина, яку можна пропальпувати (на момент встановлення діагнозу визначається в кожного шостого хворого). На пізніх стадіях перебігу захворювання пухлина починає пальпуватися через передню черевну стінку, розширюються підшкірні вени живота, з'являються набряки ніг, у чоловіків розширюються вени сім'яного канатика (варикоцеле), спостерігається тромбоз вен нижніх кінцівок, слабкість, втрата апетиту та схуднення. Стадії раку нирки: I стадія — пухлина не поширюється за межі нирки, II стадія — пухлина залишається в межах ниркової фасції, однак проростає в ниркову капсулу, III стадія — пухлина метастазує в лімфатичні вузли ниркової пазухи або проростає в нижню порожнисту чи ниркові вени, IV стадія — пухлина має віддалені метастази або проростає в сусідні органи (крім надниркових залоз). Ультразвукове дослідження нирок є першочерговим методом обстеження при появі макрогематурії. За наявності в людини новоутворення нирки показано проведення додаткового обстеження: екскреторної урографії, яка застосовується для оцінки функції нирок і діагностики можливих пухлин. Після появи магнітно-резонансних і комп'ютерних томографів цінність цього дослідження істотно знизилася, тому що нові діагностичні методи дозволяють виявити пухлину нирки практично будь-якого розміру, встановити її поширеність, функцію здорової та ураженої нирки. Обов'язковою умовою обстеження пацієнта з підозрою на ракову пухлину нирки є проведення рентгенографії грудної клітки, кісток таза та легень. У разі підозри на метастатичне ураження кісток показано проведення радіонуклідного сканування кісток, що дозволяє уточнити наявність метастатичного ураження.

Диференційований діагноз проводять із запальними інфільтратами (абсцес, пієлонефрит), доброякісними пухлинами (онкоцитом, ангаоміоліома, аденома), кістами, первинними злоякісними пухлинами нирки (нефробластома, лімфома, саркома).

Найпоширенішим методом лікування раку нирки є хірургічне втручання, яке проводиться в усіх можливих випадках. Операція полягає у видаленні нирки, навколишньої жирової клітковини та сечоводу (радикальна нефректомія). На сьогодні розроблені та успішно застосовуються органозберігаючі операції при раковому ураженні нирки. Вони проводяться на ранніх стадіях розвитку пухлини, у разі неможливості видалення самої нирки. Єдиним недоліком у проведенні таких операцій є високий ризик подальшого розвитку місцевого рецидиву.

Після проведення радикальної нефректомії у хворих I стадії п'ятирічна виживаність становить близько 75%, при ураженні пухлиною порожнистої вени (II стадія) — близько 45%, якщо в процес була залучена ниркова вена (II стадія) — близько 55%. При залученні в процес навколишньої жирової клітковини (III стадія) п'ятирічна виживаність становить близько 75%, у разі ураження регіонарних лімфатичних вузлів (III-IV стадії) — від 5 до 18%, а при проростанні пухлиною сусідніх органів і віддаленому метастазуванні — <5% [6, 7]. Хіміотерапія (лікування медичними препаратами) при раку нирки неефективна. Променева терапія як самостійний метод лікування цього злоякісного новоутворення, зважаючи на неефективність, також застосовується, але лише для запобігання подальшому прогресуванню, зменшення болю, запобігання та стабілізації патологічних переломів [8, 9].

Список використаної літератури

1. Банира О.Б., Строй О.О., Шуляк О.В. Рак нирки: пошук універсального маркера // Український медичний часопис. — 2012. — Т. 2 (88). — С. 55-61.
2. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. — М.: АБВ-пресс, 2011. — 934 с.
3. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Рак нирки. — 2016. — 58 с.
4. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma / B. Ljungberg, C. Cowan, D.C. Hanbury et al. // The 2010 Update. Eur Urol. — 2010. — Vol. 58 (3). — P. 398-406.
5. Guidelines on Renal Cell Carcinoma / B. Ljungberg, K. Bensalah, A. Bex et al. Update March. — 2015.
6. NCCN Guideline. Kidney cancer. Version 3. — 2015.
7. Role of ischemia during elective partial nephrectomy on renal function after long term follow-up: Analysis on 354 patients cohort / A. Antonelli, N. Arrighi, S. Corti et al. // Eur. Urol. Suppl. — 2012. — Vol. 11. — P. e251.
8. Diameter-Axial-Polar Nephrometry: Integration and optimization of R.E.N.A.L. and Centrality Index Scoring Systems / M.N. Simmons, S.P. Hillyer, B.H. Lee et al. // J. Urol. — 2012. — Vol. 199. — P. 384-390.
9. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the update / B. Ljungberg, N.C. Cowan, D.C. Hanbury et al. — 2013.

Надійшла до редакції 19.02.2021 р.

В.П. Образцов

ЩОДО ДІАГНОСТИКИ РАКУ ТА ГОРБКОВИЦІ СЛІПОЇ КИШКИ*

У 1898 році мною була опублікована стаття «Щодо діагнозу раку й горбковиці сліпої кишки, горбкового перитифліту та горбковиці клубової кишки», у якій я описав 2 випадки раку і 5 випадків горбковиці сліпої кишки. У другій половині того ж 1898 року я мав можливість спостерігати ще один випадок раку й один випадок горбковиці сліпої кишки, обидва оперовані, і я хочу скористатися ними для того, щоб торкнутися проблеми цих двох захворювань сліпої кишки з таких сторін, які залишилися мало або зовсім не порушеними в моїй вищезитованій першій роботі.

Випадок раку сліпої кишки. Хворий Х., 48 років, київський міщанин, швейцар, надійшов до керованого мною відділення Олександрівської лікарні 3 серпня, переведений до Лікарні для чорноробів 26 серпня, прооперований 29 серпня 1898 року.

Анамнез та суб'єктивні скарги. Хворіє 3 місяці. Скаржиться на періодичні напади болю в животі, які тривають по кілька годин і супроводжуються здуттям нижньої частини живота, особливо її правої половини, та гучним переливанням у тій самій частині живота. За тиждень до надходження до лікарні такий напад тривав 12 годин і супроводжувався блювотою. Апетит задовільний. Кашлю, серцебиття чи задишки немає. Диспептичних явищ, окрім зазначеного вище блювання під час нападу, — жодних. На жовтяницю не страждав. Стілець утруднений. Сечовипускання й сеча без відхилень. За час хвороби значно схуд. Сифілісу не мав.

© В.П. Образцов

* У попередніх номерах журналу «Практикуючий лікар» (№ 2-4 за 2018, № 1-4 за 2019 та № 1-4 за 2020 роки) публікацією адаптованих українською мовою оригінальних текстів видатного вітчизняного вченого-клініциста В.П. Образцова редакція започаткувала нову рубрику «Класика методів діагностики». Сьогодні продовжуємо цю тему текстом 2-ї частини статті «Щодо діагностики раку та горбковиці сліпої кишки» із монографії В.П. Образцова «К физическому исследованию желудочно-кишечного канала и сердца», Киев, 1915 г. [Адаптовано Михайлом Дземаном (доцент, к.м.н.), Анатолієм Гладуном (голова технічного підкомітету ПК-6 ТК-20 «Інформаційні технології» зі стандартизації в Україні, доцент, к.т.н.), Олександром Власом (керівник проекту)].

Об'єктивне дослідження. Статура міцна; загальне харчування достатнє. Шкіра, порожнина рота й зів, органи грудей без відхилень. Лівостороння пахова грижа легко вправляється. Лівий бік вільний; у правому промацується якесь рухоме тіло. Асцити немає. При дослідженні в положенні лежачи: селезінка не пальпується; печінка при глибоких вдихах промацується як така, що виходить із підребер'я по linea mammillaris dextra на 2 сантиметри м'яким гострим краєм; S.-romanum із вказівний палець, нормально скорочений; нижня межа шлунка (визначається за допомогою перкуторної пальпації та перкусії) не доходить до пупка на 4 сантиметри, transversum не промацується. У ділянці тонких кишок вислуховується шум плескоту при перкуторній пальпації та ясний тимпанічний звук із металевим відтінком при перкусії. У верхній частині клубової впадини, а почасти в правому боці промацується пухлина завбільшки з куряче яйце, тверда, нерівна, нерухома, малочутлива, при перкусії дає тупо-тимпанічний звук. Нижня межа пухлини на 4 сантиметри вища від рівня spinae. Догори від цієї пухлини йде газовий циліндр, що неясно промацується; у напрямку вниз і досередини від неї ясніше пальпується інший циліндр, товщиною в 3-4 сантиметри, який можна простежити до малого таза. Циліндр цей під час больових спазмів різко ущільнюється, безпосередньо зразу ж після них ледь-ледь пальпується. Lineam interspinalem він перетинає на відстані 7 сантиметрів від spina ilei anter. super. dextra. Coesum не промацується. Сеча без білка, цукру й ниркових формених елементів. Випорожнення, незважаючи на затримку, нерідко кашкоподібні. При повторних мікроскопічних дослідженнях туберкульозних бацил у випорожненнях не знайдено. При подальшому спостереженні в лікарні видимі перистальтичні рухи поступово наростали за частотою, силою та тривалістю.

На підставі суб'єктивних скарг хворого, головним чином на періодичні болі в животі з бурчанням та одночасною появою випинання кишкових петель через черевні стінки, вже можна було припустити, що тут йдеться про якесь звуження кишківника. Це припущення цілком підтверджувалося й об'єктивним дослідженням ділянки тонкого кишківника, яке виявляло видиму перистальтику, ясний перкуторний звук із металевим відтінком, гучне бурчання та шум плескоту при перкуторній пальпації в цій самій його ділянці¹. Останні 3 ознаки вказували на наявність ненормально великої кількості рідини й газів у тонкому кишківнику, а видима бурхлива перистальтика, що періодично повторювалась, свідчила про наявне попереду звуження кишківника. Де ж знаходилося це звуження? Ми знайшли в правій клубовій впадині пухлину завбільшки з куряче яйце, злегка горбисту, щільну, рухливу. Цілком природно було вважати, що ця пухлина і є причиною звуження. Що ж це була за пухлина? Вона розташувалась у верхній частині клубової впадини, її нижній край не доходив до *linea intetspinalis* на 4 сантиметри. Це те місце, де іноді лежить нормальна або патологічно змінена опущена нирка. Але проти патологічно зміненої нирки свідчила повна відсутність патологічних явищ у сечі; а проти нормальної нирки — її щільність і деяка горбкуватість, але найголовніше — зміщена нирка, нормальна чи патологічна, звуження кишки не дає, а тим часом до цієї пухлини підходив із малого таза еластичний кишковий циліндр товщиною в один сантиметр із гіпертрофованими стінками. Цей циліндр під час спазмів підсиленої кишкової перистальтики зазвичай і ущільнювався, і окреслювався через черевні стінки різкіше, ніж інші кишкові петлі, і це вже свідчило про те, що він був останнім відтинком кишківника, що лежав перед перешкодою. Не можна було визнати пухлину й за апендицит неопластичної форми, оскільки він сам по собі також звуження кишок давати не може. Залишалося припустити наявність перешкоди в самому кишківнику, і оскільки пухлина лежала в правій клубовій впадині, де лежить зазвичай сліпа кишка, то було природно припустити, що місцем розвитку пухлини є сліпа кишка. Але з яким процесом ми могли мати справу? Чи був це рак або туберкульоз сліпої кишки? Уже на підставі тільки того, що наразі сама сліпа кишка не пальпується, а визначається тільки *tumor*, можна було швидше запідозрити тут рак сліпої кишки, аніж не туберкульоз². На користь тієї ж

думки свідчило швидке настання звуження й відсутність туберкульозних бацил у випорожненнях.

Після резекції пухлини, виконаної приват-доцентом *Б.М. Сапежко*, пухлина виявилася *залозистим раком сліпої кишки* (мікроскопічний препарат із пухлини був представлений під час доповіді про цей випадок у Київському фізико-медичному товаристві професором *А.Д. Павловським*).

Випадок горбковиці сліпої кишки. Добродій *Н. Л-ий*, 34 років, священник Чернігівської губ., надійшов до Олександрівської лікарні 18 листопада, переведений до хірургічної університетської клініки 4 грудня, прооперований 14 грудня 1898 року.

Анамнез і суб'єктивні симптоми. У 15 років переніс висипний тиф, у 18 років — переміжну лихоманку, що тривала близько року; 8 років тому — кривавий пронос; в останні 4 роки щозими — нерідко стілець зі слизом; у жовтні 1897 року кашель, який тривав до лютого 1898 року. У лютому 1898 року з'явився біль у правій клубовій впадині, що турбує і тепер. Апетит задовільний, кашель — рідко. Харкотиння відділяється легко в незначній кількості. Кров горлом не з'являлася. Нерідко серцебиття. Блювоти бували, але рідко, без крові. Жовтяниці не мав. Стілець 1-2 рази на добу з незначними та непостійними болями в животі перед стільцем. У сечі ні каламуті, ні крові не помічав. Батько й мати живі, батько страждає на задуху; одна сестра померла в 15 років від сухот.

Об'єктивне дослідження. Статури середньої; харчування нижче за середнє. У правій верхівці незначне зменшення перкуторної звучності й подовжений видих. Серце без відхилень. Асцити немає. Обидва боки вільні. У положенні лежачи: селезінка при глибокому вдиху виходить із підребер'я на 1 сантиметр, щільна. Над правою реберною дугою — перкуторно тупість. Край печінки перкуторно на 2 сантиметри нижчий від дуги (по *lin. mammilar.*). *S.-romanum*. товщиною із середній палець, нечутливий, нормально скорочений. Тонкі кишки тупо-тимпанічні. Нижня межа шлунка на пупку (шум плескоту й перкусія). На 1 сантиметр нижче від пупка промацується *transversum* у вигляді шнура, товщиною у великий палець; права частина *transversi* йде під печінку. У верхній частині правої клубової впадини промацується *coesum* у вигляді еластичної рухомої груші, з інфільтрованими стінками, товщиною в 4-5 сантиметрів, яка при перкусії дає тупо-тимпанічний звук. Нижня межа *coesi* на 4 сантиметри вище від рівня *spinae*. Від *coesum* угору йде

¹ Див. «Практикуючий лікар» № 3 за 2019 рік, стор. 67.

² Див. «Практикуючий лікар» № 3-4 за 2020 рік, стор. 53.

досить напружений газовий циліндр, товщиною в 3-4 сантиметри, а від соесит униз промацується ileum, який йде майже вертикально, товщиною з вказівний палець, деколи буркітливий, деколи міняє свою щільність. Сеча без білка, цукру й без ниркових елементів. Харкотиння в мізерній кількості, без туберкульозних бацил. У сформованих випорожненнях знайдені в незначній кількості туберкульозні бацили.

При перебуванні хворого в лікарні спостерігалися невеликі підвищення температури (до 38,2 °C) і часом закрепи. Під час закрепів зазвичай змінювався ileum: він доходив до товщини майже двох пальців і давав при пальпації незначне бурчання. Товсті кишки також при цьому зазвичай збільшувались і досягали 4-5 сантиметрів у діаметрі. Після проносного ileum разом із товстими кишками знову ставав тоншим. Після переведення хворого до хірургічної клініки в частині ilei, що безпосередньо примикала до сліпої кишки, на відстані 4-6 сантиметрів від останньої, почали промачуватися окремі ущільнення, завбільшки з горошину, які були визнані з найбільшою ймовірністю залозками, що лежать за ileum у його брижі. За весь час перебування в лікарні і в клініці справжніх посиленних перистальтичних рухів в ileum помічено не було. Слід зазначити, що туберкульозні бацили у випорожненнях були віднайдені тільки при першому дослідженні, при наступних же повторних дослідженнях їх знайти не вдалося; проте 15 грудня після повторних, також негативних результатів було знайдено декілька екземплярів туберкульозних бацил у харкотинні.

Лапаротомія була проведена професором Л.А. Малиновським. У соесит виявилася туберкульозно інфільтрованою переважно задня стінка зі значною інфільтрацією та її брижі, причому інфільтрація брижі тягнулася догори по mesocolon на досить значний простір. Сальник зрощений із соесит. У mesenterium ilei знайдено декілька збільшених залозок завбільшки з горошину. На serosa ilei і сліпій кишці декілька дрібних сіруватих горбків. Положення і властивості соесит et ilei виявлені як такі, що безпосередньо відповідають визначенням, зробленим до операції. З причини значного поширення туберкульозного інфільтрату на брижі, mesocolon, резекція уражених частин не була розпочата, і вся операція обмежилася лише лапаротомією.

У цьому випадку діагноз туберкульозу сліпої кишки було попередньо поставлено ще у вересні 1898 року, під час відвідин мене хворим на

домашньому прийомі, отже, за два з половиною місяці до надходження його до лікарні, і підставою було те, що й у вересні соесит пальпувався напруженим, еластичним, з інфільтрованими стінками. Картина ця, суто пальпаторна, настільки характерна, що тільки на основі її — на підставі того, що соесит, зберігаючи свої властивості, свою форму, контури, і з тою лише різницею, що його стінки настільки інфільтровані, що весь орган схожий на пухлину, — можна було поставити ймовірний діагноз. Інша діагностична ознака також великої ваги — наявність у випорожненнях туберкульозних бацил — у вересні була відсутня, оскільки тоді випорожнення не досліджувалися, а дослідження було виконано тільки в грудні, і за цього були віднайдені туберкульозні бацили. При розборі цього випадку я не можу не зупинитися на деяких особливостях результатів досліджень випорожнень. Як зазначено в історії хвороби, бацили були віднайдені тільки при першому дослідженні, наступні ж шестикратні дослідження дали негативний результат. Факт цей міг би сам по собі применшити значення цього діагностичного прийому та змусити думати, що дослідження випорожнень на туберкульозні бацили не може бути поставлено на один рівень, у сенсі позитивності результатів, із дослідженням на ті ж бацили в харкотинні, де їхня наявність є підтвердженням туберкульозу легень, а не віднаходження бацил — про відсутність або, принаймні, про малоїмовірність туберкульозного процесу в легенях. Щодо випорожнень саме так і прийнято думати, що наявність бацил тут не свідчить ще про туберкульоз кишок, оскільки вони можуть бути проковтнуті разом туберкульозним харкотинням, а крім того, і при існуванні туберкульозних виразок у кишках туберкульозні бацили вдається віднайти у випорожненнях рідко. Я не хочу тут наводити посилання на літературу. Зазначу лише роботу³ Hermann Nothnagel із його чудовим описом хвороб кишківника в «Speciele Pathologie und Therapie», його ж видавництва, а також надзвичайно докладно написану роботу про хронічний туберкульоз сліпої кишки як локальне захворювання Conrath'a⁴. Обидва автори при діагнозі туберкульозу кишківника, а отже, і соесі, дослідженню випорожнень на туберкульозні бацили не надають особливого значення. Проте мої спостереження відносно цього дають мені право поставити якщо не поруч, то близько, дослідження харкотиння на бацили горбковиці й дослідження випорожнень на ті ж бацили, і, якщо

³ Die Erkrankungen des Darms und des Peritoneum, смор. 174.

⁴ Beiträge zu klinische Chirurgie von Bruns. XXI, T. 1 v. 1898, смор. 51.

в нашому випадку туберкульозу кишківника тільки при першому дослідженні випорожнень бацили горбковиці були віднайдені, а надалі віднайти їх не вдалося, то відносно харкотиння в того самого хворого справа відбувалася приблизно так само: у перших, повторних і багаторазових пошуках туберкульозні бацили в харкотинні не були віднайдені й лише 15 грудня їх визначили. Аби не допустити узагальнення цього прикладу, я все-таки повинен відмітити те, що якщо для мене наявність інфільтрату за пальпації соесит дає такий самий привід для дослідження випорожнень на туберкульозні бацили, як наявність притуплення й бронхіального дихання у верхівці легень привід для дослідження харкотиння на ті ж бацили, то й наявність або відсутність бацил горбковиці у випорожненнях, при інфільтраті в соесит, є для мене моментом настільки ж підкріплюючим або послаблюючим діагноз туберкульозних виразок кишківника, наскільки наявність або відсутність туберкульозних бацил у харкотинні підтверджує або послаблює діагноз горбковиці легень. Принаймні у всіх 8 випадках, де я знайшов інфільтрат соесі або ilei, були віднайдені у випорожненнях і туберкульозні бацили.

Стосовно диференціальної діагностики між раком і туберкульозом сліпої кишки в згаданій вище моїй роботі вже було сказано, що головна клінічна відмінність між ними, не згадуючи про наявність бацил горбковиці, полягає в тому, що при раку ми не пальпуємо самої сліпої кишки, а промацуємо тільки пухлину⁵, тоді як при туберкульозі в більшості випадків ми чітко визначаємо саму сліпу кишку з усіма її характерними властивостями, зі збереженням її форми, еластичності тощо, і тільки лише з потовщеними й інфільтрованими стінками, причому інфільтрація поступово зменшується догори, тобто в напрямку coli ascendens. Для пояснення цієї відмінності в пальпаторних ознаках при одній та іншій хворобі достатньо згадати те, що новоутворення раку збільшується в об'ємі, головним чином за свій власний рахунок (уражених морфофункціональних структур — ред. правка), без різкої реактивної участі навколишньої тканини, при горбковиці ж — особливо за хронічної форми — зазвичай спостерігається посилений розвиток сполучної тканини в стінках сліпої кишки, яка стає внаслідок цього ще щільнішою. Туберкульозний інфільтрат із подальшим сполучнотканинним склерозом може заповнювати не весь об'єм сліпої кишки, він може локалізуватися в її зовнішньому або

внутрішньому відділах, і все-таки ми зазвичай абсолютно чітко пропальповуємо цей локалізований інфільтрат разом з іншими мало зміненими частинами сліпої кишки. У результаті ми все-таки промацуємо саму сліпу кишку з інфільтратами, або частковими, або більш-менш розлитими. Не те при сарцинотомі. Рак може зайняти частину соесі або поширитися на всю сліпу кишку, перетворити цей порожнистий орган у майже масивний, із ледь помітним каналом, у який може пройти тільки тонкий зонд, причому сліпа кишка зберігає до певної міри свою форму, як це було в нашому описаному вище випадку, і все-таки клінічно через стінки черевної порожнини ми зазвичай промацуємо в таких випадках солідний tumor круглої, овальної або пірамідальної форми, а не сліпу кишку, хоч би й в дійсності пухлина була лише масивним її зліпком. Єдине, що може деколи нам свідчити про подібність пухлини зі сліпою кишкою, це виразка на її дні, відповідно до положення taeniae longitudinalis, яка нерідко буває настільки вираженою, що через стінки черевної порожнини можна ввести в неї палець.

Підводячи підсумок нашим роздумам про властивості сліпої кишки при розвитку в ній раку чи горбковиці, ми повинні визнати, що при раку маємо справу лише з новоутворенням, яке знаходиться в сліпій кишці, при горбковиці ж ми маємо разом із тим розвиток явища хронічного запалення сліпої кишки як реакцію на туберкульозну інфільтрацію кишкової стінки, — маємо, отже, справжній хронічний туберкульозний тифліт, як при локалізації горбковиці в легенях ми маємо хронічну туберкульозну пневмонію.

Але не у всіх випадках горбковиця соесі спричиняє клінічні явища typhlitis chronicae. В одному з описаних нами випадків (4-му) туберкульозу сліпої кишки в згаданій вище роботі ми визначали в правій клубовій впадині тільки пухлину завбільшки зі сливу, а сама сліпа кишка не промачувалась. При розтині цей вузол виявився кільцеподібною стриктурованою виразкою сліпої кишки, що знаходилась якраз вище від баугінієвої заслонки. Така форма туберкульозної пухлини в сліпій кишці трапляється, однак, відносно рідко.

Ми не можемо ще не звернути уваги на одну особливість положення сліпої кишки, яка часто трапляється при її ураженні раком і горбковицею, а саме те, що вона часто *лежить вище від свого середнього рівня*. І якщо сліпа кишка в чоловіків найчастіше своєю нижньою поверхнею не доходить до lineae interspinalis на 1 сантиметр⁶, то

⁵ Див. «Практикуючий лікар» № 3-4 за 2020 рік, стор. 47.

⁶ Див. «Практикуючий лікар» № 2 за 2019 рік, стор. 55.

з 10 випадків, де нами була відзначена нижня межа соесі, вона виявилася в чотирьох випадках вище від рівня *spinae* на 4 сантиметри; сліпа кишка при цьому займала, отже, верхню частину правої клубової впадини й іноді піднімалася частково вище від *crista elei*. Але це якраз те місце, де лежить сильно опущена нирка, нормальна або патологічна, з якою найчастіше й плутають рак і туберкульоз сліпої кишки. Пояснити високе стояння соесі в цих випадках, найімовірніше, можна скороченням самої кишкової трубки при туберкульозному її склерозі, а також склеротичним зморщанням її брижі та *coli ascendentis* при їхній раковій і туберкульозній інфільтрації.

За високого розташування соесі ми стикаємося також з однією особливістю в розташуванні та властивостях одного органа, що також, як і соесит, лежить у правій клубовій впадині. Ми говоримо про *ileum*, який *при високому стоянні соесі стає доступним для пальпації на набагато більшому відрізку, ніж звичайно*. Як уже було мною зазначено ще в 1892 році⁷, *ileum* за умови «нормального» положення або того, яке найчастіше трапляється з нижньою межею соесі, на 1 сантиметр вище від *lineae interspinalis* у чоловіків і на *lin. interspinalis* у жінок, що бере початок із малого таза опосередковано знизу догори та зсередини назовні; при зміні ж положення соесі, тобто при піднятті та опусканні його, й *ileum* також змінює своє положення: при піднятті він виходить із малого таза майже вертикально, причому пальпується на відстані

8-10 сантиметрів, при опусканні ж соесі, тобто при знаходженні його нижньої межі на 3-4 сантиметри нижче від *lin. interspinalis*, *ileum* винається на дуже короткому відрізку, що лежить майже горизонтально та відходить від соесит у вигляді сучка, швидко ховається за правим прямим м'язом, у ділянці якого він стає недоступним для пальпації. Ця зміна положення *ilei* при високому стоянні соесі може обмежитися лише його вертикальністю, при збереженні інших його властивостей, тобто він продовжує бути тонким, гладким шнурком, що лежить на задній стінці клубової впадини, у якому при пальпації відчувається легка перистальтична гра, що виражається то щільнішою його консистенцією, то зниканням цього шнурка під пальцями. Але справа змінюється, якщо в соесит, що високо лежить, починається звуження, отже, починають розвиватися перешкоди для проштовхування вмісту. Тоді *ileum* стає поступово товщим, його стінки поступово гіпертрофуються, а його брижа настільки розтягується, що *ileum* нерідко прилягає безпосередньо до черевної стінки, крізь яку він нерідко починає бути видимим. Цей поступовий розвиток змін в *ileum* ми з особливою виразністю могли спостерігати в описуваному нами тепер випадку горбковиці сліпої кишки, де, очевидно, під впливом *stenosis* соесі, що починав розвиватися, *ileum* став поступово збільшуватись і чіткіше вимальовуватись і при лапаротомії виявився товщиною з великий палець, зі злегка потовщеними стінками й безпосередньо прилягав до передньої черевної стінки.

⁷ Див. «Практикуючий лікар» № 3 за 2019 рік, стор. 66.

А.М. Скрипніков, Л.О. Герасименко,
Р.І. Ісаков, П.В. Кидонь

Українська медична
стоматологічна академія,
м. Полтава

ЛІКАР І ПАЦІЄНТ У ДІАГНОСТИЧНОМУ ПРОЦЕСІ (ПСИХОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ)

Резюме. В оглядовій статті наведено результати аналізу літературних джерел щодо психологічних аспектів у взаємовідносинах лікар і пацієнт у діагностичному процесі. Правильна побудова взаємин лікар — хворий залежить від багатьох факторів, серед яких не останнє місце посідають досвід і мистецтво лікаря. Лікувально-діагностичний процес, таким чином, має обоюсторонній характер. В ідеалі, у ньому беруть участь дві сторони: уважний, високопрофесійний лікар і пацієнт, що, довіряючи лікареві, надає йому всю необхідну інформацію.

Ключові слова: лікар, пацієнт, лікувально-діагностичний процес.

Відповідальність за здоров'я хворого — головний моральний обов'язок лікаря, людини, якій пацієнт довіряє своє здоров'я і благополуччя, натомість очікуючи на професійність, порядність і принциповість.

Головною метою клінічної медицини є забезпечення високого рівня діагностики та лікування. Лікар має досконало володіти спостереженням, бесідою, експериментальним дослідженням, але кожен із розділів клінічної медицини має свої специфічні особливості роботи з пацієнтом, ігнорування яких призводить до погіршення кінцевих наслідків [1, 2].

Мета роботи — допомога лікарю-практику в підвищенні рівня професійного спілкування із хворими та вдосконалення комунікативних навичок.

Відомий вислів: «Якщо хворому не стало краще після першої ж зустрічі з лікарем, то це поганий фахівець» [3]. При всій невинуватості категоричності такого підходу необхідно пам'ятати, що лікаря завжди сприймають психотерапевтично — позитивно або негативно. У взаєминах лікар — хворий пацієнт схильний приписувати лікареві ті риси, які мають допомогти впоратися йому із хворобою. Практично завжди хворий не усвідомлено чекає від лікаря чогось більшого, ніж соматичне одужання. Це очікування призводить до формування *переносу (трансферу)*. Хворий переносить на лікаря свій минулий досвід відносин зі значущими людьми, очікування й надії, які існували в цих відносинах.

Усім подіям нашого життя ми надаємо те значення, яке вони здобувають у нашому суб'єктивному сприйнятті, відбиваючи індивідуальну психологічну проблематику. Як зазначив

із цього приводу Ф. Перлз: «Ми всі живемо в будинку, де стінами є дзеркала, і думаємо, що дивимось назовні». Так, хворий може ставитися до свого лікаря-жінки аналогічно тому, як у дитинстві він ставився до матері, у якій шукав допомоги й підтримки в несподіваних і важких ситуаціях, він може відчувати ті самі почуття довіри, замилювання й любові [4, 5].

У тому випадку, коли пацієнт переносить на лікаря позитивні почуття, пов'язані з досвідом взаємин у минулому, говорять про *позитивне перенесення*. Якщо ж хворий переносить на лікаря негативні почуття, пов'язані з минулим негативним досвідом (роздратування, недовіру, ворожість), то говорять про *негативне перенесення*. Тоді пацієнт приходить до лікаря з уже сформованою недовірою до того, що він почує. Такі випадки потребують від медика толерантності, щоб делікатно вислухати хворого й методично його оглянути.

У взаєминах із лікарем пацієнт також може перенести на нього *амбівалентний* емоційний досвід, одночасно переживаючи стосовно лікаря почуття ворожості та ніжності, довіри й підозри. Перенесені реакції хворого — позитивні, негативні, амбівалентні — ускладнюють комунікацію з ним, впливають на її ефективність [6].

Не лише хворий асоціює з образом лікаря минулий досвід емоційних відносин, але й лікар не свідомо переносить на хворого свої очікування, установки, пов'язані з минулим спілкуванням. Феномен переносу лікарем на хворого досвіду минулих емоційних відносин називається *контрперенесенням* (антитрансфером). Як і трансфер, контрперенесення може бути *позитивним* або *негативним*, залежно від того, які емоції лікар переносить на пацієнта. Їхні відносини — це

© А.М. Скрипніков, Л.О. Герасименко, Р.І. Ісаков, П.В. Кидонь

зазвичай суміш реальних вражень і реакцій один на одного, з одного боку, і, з іншого — різноманітних взаємних реакцій перенесення, спогадів, асоціацій. Розуміння й уміння нівелювати перенесені реакції дозволяє будувати відносини з реальною людиною, а не із власним травматичним (або, навпаки, благополучним) досвідом минулого.

Хворий завжди шукає «ідеального лікаря», але психотерапевтичну ефективність лікаря визначають кілька особистісних якостей, головними з яких є: афіліація, комунікативна компетентність, комунікативна толерантність, емпатія, емоційна стабільність, сенситивність до відторгнення [7-9].

Афіліація — потреба людини до перебування в суспільстві інших людей і взаємодії з ними. Психологічно афіліація виступає у вигляді почуття прихильності й вірності, а поведінково — у товариськості, бажанні співпрацювати. У роботі лікаря, що відрізняється тривалістю й інтенсивністю різноманітних соціальних контактів, ця риса допомагає зберегти живе зацікавлене ставлення до пацієнтів, захищає від професійних деформацій, байдужості й формалізму, утримує від розгляду хворого як бездушного анонімного «тіла», частина якого має потребу в терапії.

Комунікативна компетентність — уміння спілкуватися, що передбачає не тільки наявність певних психологічних знань (наприклад, про типи особистості й темпераменту), але й сформованість спеціальних навичок: уміння встановлювати контакт, вислуховувати, «читати» невербальні прояви, будувати бесіду, формулювати питання. Для людини наявність соціальних зв'язків настільки важлива, що вже тільки їх недостатність вважається достатньою причиною розвитку стресу. Адекватна комунікація передбачає правильне розуміння хворого й відповідне реагування на його поведінку. Незалежно від того, у якому душевному стані перебуває пацієнт, лікар має вміння з ним взаємодіяти, домагаючись вирішення професійних завдань.

Професійно значущою якістю медичного працівника є також **комунікативна толерантність** (як один з аспектів комунікативної компетентності) — терпимість, поблажливість, володіння лікарем власними емоціями, здатність контролювати свої реакції й переносити суб'єктивно неприємні індивідуальні особливості пацієнтів. Хворий може викликати різні почуття, але психологічна підготовка лікаря має допомагати лишатися в рамках професійної ролі, запобігати конфліктам або виникненню неформальних відносин, коли замість рольової структури «лікар — хворий» виникають відносини конфлікту, психологічної близькості, залежності або любові.

Емоційна стабільність — контроль над емоціями й поведінкою, що допомагає лікареві

у взаєминах із хворими уникати «психологічних зривів». Інтенсивні емоційні реакції не тільки руйнують довіру хворого, лякають і насторожують його, але й астенизують, стомлюють. Навпаки, душевна рівновага лікаря, його спокійна доброзичливість, викликає в пацієнта почуття захищеності, сприяє встановленню довірливих стосунків.

Емпатія — здатність до співчуття, співпереживання, жалю, своєрідна психологічна «включеність» у світ переживань хворого. Сучасне розуміння емпатії як проникнення у внутрішній світ іншої людини передбачає наявність трьох її видів:

- емоційна емпатія — заснована на механізмах ототожнення й ідентифікації;
- когнітивна (пізнавальна) емпатія — базується на інтелектуальних процесах порівняння й аналогії;
- предикативна емпатія — проявляється здатністю до прогностичного уявлення про іншу людину, що базується на інтуїції.

Хворий допитливо й уважно вивчає лікаря: його одяг, манеру розмовляти, ступінь доброзичливості й співпереживання (емпатії). Тому лікар має володіти високорозвиненою здатністю до емпатії. Ці якості лікаря можуть бути особливо корисні у випадках невідповідності висловлюваних хворим суб'єктивних скарг об'єктивній клінічній картині захворювання. Але надлишкова емоційна «включеність» у переживання хворого, властива молодим лікарям, може призводити до хронічних емоційних перевантажень і розвитку синдрому емоційного вигорання.

Синдром емоційного вигорання — специфічна професійна деформація осіб, що працюють у тісному емоційному контакті з пацієнтами при наданні медичної допомоги. Суб'єктивно він проявляється психічним виснаженням, коли лікар уже не може повністю віддаватися роботі, діяльність суб'єктивно сприймається як недостатньо успішна. Можливе формування негативного ставлення до пацієнтів, які сприймаються як джерело хронічної психічної травматизації. Лікар перестає брати до уваги внутрішню картину хвороби пацієнтів, не реагує на їх тривогу, не зауважує депресивних і суїцидальних тенденцій. У висловлюваннях такого лікаря про своїх хворих можуть з'явитися цинізм, холодна байдужість і навіть ворожість.

При дослідженні синдрому емоційного вигорання було виділено три фази його розвитку [10].

Перша — «фаза напруги». Провісником і пусковим механізмом є фіксований стан тривожної напруги, на тлі якого спостерігаються ознаки послаблення контролю над емоційними реакціями й поведінкою загалом: зниження настрою, дратівливість, імпульсивність.

Друга фаза — «фаза опору». Цей етап пов'язаний із появою захисного стереотипу

поведінки за типом «неучасті», що проявляється прагненням до уникання й тенденцією до обмеження емоційного реагування у відповідь на незначні психотравмуючі впливи. «Економія емоцій», обмеження емоційної віддачі спрощує й скорочує процес спілкування «лікар — хворий», несучи в нього риси поверховості й формалізму. Подібна форма захисту може переноситися за межі професійної діяльності, скорочуючи спілкування у всіх сферах життя, що призводить до регламентованості й вибіркості міжособистісної взаємодії.

Третя фаза — «фаза виснаження». Вона характеризується зниженням енергетичного тону, психовегетативними порушеннями. Виникає почуття безнадійності, безперспективності всього, що відбувається, тривога з ознаками дезорганізації психічної діяльності (зниженням пам'яті, порушенням концентрації уваги), схильність до соматизації у вигляді різних болісних відчуттів, порушень із боку серцево-судинної та інших фізіологічних систем.

У лікарів-жінок емоційне виснаження розвивається стрімкіше, ніж у чоловіків. Вразливі до «вигорання» гуманні, м'які, захопливі та схильні до ідеалізації присутніх люди, які одночасно вирізняються емоційною нестійкістю, інтровертованістю. У період подібної кризи лікар має потребу в психотерапевтичній допомозі, а також відпочинку, психологічному «розвантаженні», участі в професійних тренінгах [11].

У міру нагромадження досвіду лікар навчається «дозувати» ступінь емпатичних проявів. Емоційна «включеність» важлива на початку спілкування із хворим, при встановленні психологічного контакту. Надалі глибина емоційної взаємодії може бути значно зменшена, підвищуючись лише на найбільш значущих етапах діагностики й терапії, наприклад у разі потреби переконати хворого пройти болісну діагностичну процедуру або операцію, особливо якщо існує ймовірність несприятливого результату. Роль емоційної взаємодії зростає при спілкуванні з депресивними пацієнтами, що мають суїцидальні тенденції, а також при контактах із хворими, які перенесли тяжку психічну травму (смерть близької людини, втрата працездатності, розлучення) [12, 13].

Сенситивність до відторгнення — чутливість до появи невдоволення пацієнта ходом лікування, що дозволяє лікареві підтримувати своєрідний «зворотний зв'язок» і оперативно коригувати свою поведінку у взаєминах із хворим. Сенситивність до відторгнення не має бути надто високою, тому що це знижує самооцінку лікаря, блокує його афіліативні потреби, адаптивні й компенсаторні можливості. Непевність у власній професійній спроможності може стати причиною психічної травматизації.

На психотерапевтичну ефективність лікаря впливають також якості, що потенційно знижують його комунікативну компетентність: тривожність, депресивність, інтровертованість.

Тривожність впливає на прогностичні можливості лікаря, виконуючи залежно від ступеня виразності як адаптивну, так і дезадаптивну роль.

Легка тривожність природна й дозволяє лікареві чуйно реагувати на зміни стану пацієнта. Хворим це сприймається як розуміння з боку лікаря, його емоційна підтримка. Однак інтенсивна тривога (страх, паніка) заважає адекватно оцінити ситуацію й вибрати найбільш правильне рішення. Паніка лікаря передається хворому й додатково дезорганізує його.

Із психологічної точки зору хвороба — одна з найбільш тяжких психологічних ситуацій у житті, що супроводжується невизначеністю й очікуванням. Тому частою першою емоційною реакцією на факт захворювання є страх перед невідомістю. Посилення тривоги пацієнта під впливом страху, пережитого лікарем, вкрай небажане. У такому випадку хворий може перестати вірити в можливість одужання, дійти висновку про безнадійність свого стану. Хворі потребують психологічної підтримки медиків, і присутність поруч впевнених у собі людей дозволяє пацієнтові більш точно й адекватно реагувати на події [14].

Найважливіше завдання, яке стоїть перед лікарем у контактній фазі взаємодії із хворим, — справити потрібне враження. У пацієнта має виникнути переконання, що лікар хоче й може йому допомогти. Перше ґрунтується на емпатичних здібностях лікаря, друге — на його впевненій манері поведінки.

Наскільки б не був лікар шокований, наляканий і пригнічений можливою припущеною помилкою, він не повинен показувати своєї розгубленості хворому. Впевнений стиль поведінки допомагає сформувати «терапевтичну ілюзію» абсолютної компетентності лікаря, що дозволяє пацієнту зберігати віру в щасливий кінець подій. Навіть в умовах масового амбулаторного прийому необхідно показати пацієнтові, що він має справу з досвідченим, кваліфікованим і впевненим у собі фахівцем. При цьому навіть якщо саме обстеження не дає нічого важливого для формулювання діагнозу, але сам факт ретельного його проведення допомагає викликати в пацієнта довіру до думки лікаря. Хворий ніколи не має сумніватися щодо компетенції лікаря взагалі й точності встановленого діагнозу зокрема. Але впевненість у своїх силах і в успіху лікування — це одне, а самовпевненість, та ще й замішана на недостатній професійній грамотності, — зовсім інше. Лікар, що знає й уміє лікувати абсолютно всіх і все, так само небезпечний для хворого, як і лікар байдужий [15].

Депресивність — заглибленість у негативні переживання. Якщо емоція тривоги спрямована в майбутнє, то депресія пов'язана з переживанням минулого, коли в уяві знову й знову виникають образи пережитих психотравмуючих подій. Спостерігаючи, як лікар на будь-яку незначну невдачу реагує почуттям провини, хворий починає підозрювати його в некомпетентності, перестає йому вірити. Занурений у власні переживання лікар «заражає» свого пацієнта тужливою безнадійністю, руйнуючи позитивні ефекти проведеної терапії.

Інтровертованість, як правило, супроводжується браком інтуїції, чуйності, тактовності в міжособистісних відносинах, низьким рівнем емпатії. Ці якості перешкоджають ефективному спілкуванню, не забезпечують необхідного ступеня емоційної підтримки.

Якщо пацієнт довіряє своєму лікареві, не сумніваючись у правильності діагностики й адекватності терапії, то він буде виконувати призначення, пройде всі необхідні діагностичні й терапевтичні процедури. За відсутності психологічного контакту зростає ризик, що пацієнт не стане дотримуватися лікарських призначень, проконсультується в інших лікарів або просто у своїх знайомих, розпочне самолікування, звернеться до представників альтернативної медицини. Розуміють вони це чи ні, але лікарі й медсестри надають регулярну психотерапевтичну допомогу, проводячи обходи, роз'яснювальні бесіди й поточні консультації [16].

Виділяють такі типи взаємодії лікаря та пацієнта:

1. *Керівний (директивний)* — лікар домінує, приймає всі необхідні рішення, бере на себе всю повноту відповідальності за одужання пацієнта. Такий стиль виправданий у роботі з пацієнтами психіатричного профілю, у терапії невідкладних станів.

2. *Наставницький (патерналістичний)* — лікар опікає пацієнта. По праву більш компетентного він ділиться необхідною інформацією, з урахуванням особливостей особистості пацієнта допомагає йому розвивати компенсаторно-адаптивні можливості, аргументовано підводить до необхідності прийняття відповідних рішень.

3. *Взаємодіючий (партнерський)* — застосовується щодо пацієнтів, які мають високий культурно-інтелектуальний рівень і гармонійну внутрішню картину хвороби. Їм дозволяється, хоч і з урахуванням рекомендацій лікаря, але самостійно ініціювати й впроваджувати методи лікування. В основі взаємин лежить емпатичний підхід, спілкування відбувається на рівних. Подібна модель взаємин широко використовується в психотерапії, а також у низці особливих ситуацій: при вирішенні питання про оперативне

втручання, при ймовірності летального результату; у випадку, коли в ролі пацієнта виявляється лікар, або якщо відносини будуються на основі контракту.

У рамках контрактної моделі лікар несе юридичну відповідальність за результати лікування. Оплачуючи медичні послуги, пацієнт одержує право вибирати лікаря. Він думає, що контракт забезпечує гарантії надання кваліфікованої допомоги, її доступності (встановлений спільно розклад відвідувань), права на переривання курсу лікування й зміну лікаря. Хворий очікує, що лікар буде погоджувати з ним найважливіші етапи лікування. Лікар же висуває до пацієнта вимоги співробітництва в процесі терапії, виконання відповідних рекомендацій і правил.

Правильна побудова взаємин лікар — хворий залежить від багатьох факторів, серед яких не останнє місце посідають досвід і мистецтво лікаря. Те, що може собі дозволити в спілкуванні із хворим один лікар, неприпустиме для іншого. Літній і досвідчений медик іноді поводить себе різко, але це не кривдить, а, навпаки, заспокоює пацієнта. Молодий же лікар має обирати більш м'яку форму спілкування. За зовнішньою суворістю лікаря пацієнт завжди повинен відчувати тепле ставлення, співпереживання, бажання допомогти, адже він може пробачити лікареві багато чого, але ніколи не пробачить байдужості.

Такий позитивний настрій щодо пацієнта не повинен перешкоджати лікареві об'єктивно оцінювати можливі особистісні реакції хворого, спрямовані на перекирчування клінічної картини хвороби. Найпоширенішими з них є симуляція, дисимуляція та агравація.

Симуляція — усвідомлена награна поведінка, за допомогою якої створюється враження про наявність серйозного розладу. Найчастіше до симуляції вдаються примітивні особистості, і вона відносно легко читається. Симулянтам властива *рентна поведінка* — прагнення до одержання певної вигоди (вихід із неприємної ситуації, одержання співчуття, матеріальної допомоги) з факту псевдохвороби.

Агравація — перебільшення ознак захворювання, що може носити усвідомлений і неусвідомлений характер.

Дисимуляція — усвідомлена поведінка, спрямована на приховування ознак хвороби. Як правило, виникає при захворюваннях, виявлення яких небажане для самого хворого, може перешкодити йому в досягненні певних цілей.

Лікувально-діагностичний процес, таким чином, має обоюсторонній характер. В ідеалі, у ньому беруть участь дві сторони: уважний, високопрофесійний лікар і пацієнт, що, довіряючи лікареві, надає йому всю необхідну інформацію.

Список використаної літератури

1. Скрипніков А.М. Діагностичний процес у психіатрії / А.М. Скрипніков, Л.О. Герасименко, Р.І. Ісаков. — Полтава: АСМІ, 2012. — 128 с.
2. Nishiyama M. Personalized medicine and molecular targets of drugs / M. Nishiyama // *Nihon. Rinsho*. — 2010. — Vol. 68, No. 10. — P. 1917-1922.
3. Царегородцев Т.П., Кроткое Е.А., Афанасьев Ю.И. О развитии клинического мышления у будущих врачей // *Тер. арх.* — 2005. — Т. 77, № 1. — С. 77-79.
4. Скрипніков А.М. Особливості курації пацієнтів із використанням телемедицини при викладанні психіатрії / А.М. Скрипніков, Л.О. Герасименко, Р.І. Ісаков, П.В. Кидонь // *Сучасна медична освіта: методологія, теорія, практика: Матеріали всеукр. навч.-наук. конф., м. Полтава, 19 березня 2020 р.* — Полтава, 2020. — С. 196-198.
5. Vitenko I.S. Medical Psychology: Textbook / I.S. Vitenko, R.I. Isakov, V.O. Rud. — Poltava: Dyvosvit, 2010. — 146 p.
6. Серов В.В. Общепатологические подходы к познанию болезни. — М.: Медицина, 1999. — 304 с.
7. Berg J.S. Deploying whole genome sequencing in clinical practice and public health: Meeting the challenge one bin at a time / J.S. Berg, M.J. Khouri, J.P. Evans // *Genetics in Medicine*. — 2011. — Vol. 13, No. 6. — P. 499-504.
8. Chan I.S. Personalized medicine: progress and promise / I.S. Chan, G.S. Ginsburg // *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* — 2011. — Vol. 12. — P. 217-244.
9. Garrison Jr. L.P. The economics of personalized medicine: a model of incentives for value creation and capture / L.P. Garrison Jr., M.J. Austin // *Drug Information Journal*. — 2007. — Vol. 41. — P. 501-509.
10. Скрипніков А.М. Роль інформаційної дезадаптації при obsесивно-компульсивному розладі у жінок / А.М. Скрипніков, Л.О. Герасименко, Р.І. Ісаков, Ю.О. Фисун, К.В. Гринь // *Вісник проблем біології і медицини*. — 2020. — Вип. 3 (157). — С. 146-149.
11. Скрипніков А.М. Проблеми формування клінічного мислення у студентів / А.М. Скрипніков, В.О. Рудь, О.С. Телюков [та ін.] // *Актуальні питання лінгвістики, професійної лінгводидактики, психології і педагогіки вищої школи: 36. статей V Міжнар. наук.-практ. конф., м. Полтава, 19-20 листопада, 2020 р.* — Полтава, 2020. — С. 349-353.
12. Hamburg M.A. The path to personalized medicine / M.A. Hamburg, F.S. Collins // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363, No. 4. — P. 301-304.
13. Hoggatt J. Personalized medicine trends in molecular diagnostics: exponential growth expected in the next ten years / J. Hoggatt // *Mol. Diagn. Ther.* — 2011. — Vol. 15, No. 1. — P. 53-55.
14. Jain K.K. From molecular diagnostics to personalized medicine / K.K. Jain // *Exp. Rev. Mol. Diagn.* — 2002. — Vol. 2, No. 4. — P. 299-301.
15. Jain K.K. Nanobiotechnology and personalized medicine / K.K. Jain // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* — 2011. — Vol. 104. — P. 325-354.
16. Nebert D.W. Personalize medicine: temper expectations / D.W. Nebert, G. Zhang // *Science*. — 2012. — Vol. 337, No. 6097. — P. 910.

Надійшла до редакції 18.02.2021 р.

DOCTOR AND PATIENT IN THE DIAGNOSTIC PROCESS (PSYCHOLOGICAL ASPECTS)

A.M. Skrypnikov, L.O. Herasymenko, R.I. Isakov, P.V. Kydon

Abstract

The results of the analysis of literature sources regarding the psychological aspects of the doctor-patient relationship in the diagnostic process are given in the review article. The correct construction of the doctor-patient relationship depends on many factors, among which the doctor's experience and art are not the last. Therefore the medical-diagnostic process is reciprocal. Ideally, two parties take part in it: attentive, highly professional doctor and patient, trusting the doctor, provides him with all necessary information.

Keywords: doctor, patient, medical-diagnostic process.

*В.О. Мойсеєнко, І.П. Шостка,
Н.В. Тарченко, Д.В. Добрянський*

*Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця,
м. Київ*

НІЖИНСЬКІ НАЩАДКИ ГІППОКРАТА В ХІХ ТА НА ПОЧАТКУ ХХ СТОРІЧЧЯ

Резюме. Статтю присвячено розвитку медицини в ХІХ та на початку ХХ сторіччя в Ніжині. Описано особливості роботи земських лікарів, організацію аптечної справи, допомогу хворим у повітовій земській лікарні, а також боротьбу з епідеміями.

Ключові слова: земська реформа, лікарі, лікарні, аптеки, епідемії.

До скасування кріпацтва 1861 року на Чернігівщині лікуванням населення займалися повітові лікарі та прикази громадської опіки — органи, які керували богоугодними закладами. Ті поміщики, яким було не байдуже здоров'я кріпаків, влаштовували лікарні. Але коли селянам дали волю, то більшість цих закладів зачинилися. Настало лихо-ліття — лікувати людей стало нікому [1].

1864 року було проведено земську реформу, яку можна вважати початком нового підходу до медицини. Тепер цією справою відали земства.

На повіт стали запрошувати по 2-3 лікарів, порівняно із колишньою системою, де окружний лікар обслуговував 2-3 повіти — це був значний прогрес. Раніше в кожному великому селі був фельдшер, що обходив свою ділянку. Роботу фельдшерів контролював лікар, який періодично навідувався до повітів.

Після земської реформи лікар мав 1-2 рази навідуватися до кожного селища, перевіряючи роботу фельдшерів (рис. 1, 2). Залишався один великий мінус — лікар не мав приміщення, де він міг би приймати хворих. Це була робота буквально «на колесах». Трохи пізніше почали створюватися окружні амбулаторії, але там перебували переважно фельдшери — лікарі, намагаючись допомогти всім, були вимушені й надалі перебувати в роз'їздах. Дні обов'язкового амбулаторного прийому хворих почали призначати тільки через два десятиріччя [5].

Загалом навіть у другій половині ХІХ сторіччя лікарів не вистачало катастрофічно: на 1 млн 870 тис. мешканців Чернігівської губернії було їх лише 50 — це засвідчив губернський з'їзд лікарів, що відбувся в серпні 1882 р.

Сказати, що умови праці медиків були каторжними, — це не сказати нічого. Люди в білих



Рис. 1. Ніжин у ХІХ ст.



Рис. 2. Ніжинська земська лікарня

халатах були справжніми подвижниками, вони творили неймовірне. Згадаймо ж особисто деяких із них [2].

Савелій Григорович Ковнер (рис. 3) — земський лікар, уродженець Волині. Людина надзвичайно освічена — він знав шість іноземних мов. Закінчив із відзнакою медичний факультет Київського університету св. Володимира. У Ніжині почав працювати із 1868 року — відгукнувся на



Рис. 3. Земський лікар Савелій Григорович Ковнер

оголошення газети «Северная почта» про вакантну посаду земського лікаря. Умови праці були важкими — грошового утримання ледь вистачало на життя, а роботи дуже багато. Обладнання майже немає, медперсоналу мало, а той, що є, малограмотний. І при всьому цьому — епідемії, одна за одною. Робота виходить непередбачувана та ненормована, без свят та вихідних.

Але Савелій Григорович не скорився обставинам та не складав руки — завдяки його зусиллям ніжинське земство стало виділяти на розвиток медицини чималі кошти. Із Києва приїхали випускниці університету, акушерки, постачали ліки, сільський медперсонал почав навчатися, підвищуючи свою кваліфікацію.

1873 року його призначили головним лікарем Ніжинської головної лікарні, він також працював у Ліцеї імені Безбородька. А ще цей лікар написав та видав цілу низку книг з історії медицини — «Спіноза та його філософія» (1865), «Історія стародавньої медицини», «Медицина Сходу та стародавньої Греції до Гіппократа», «Гіппократ», «Медицина від смерті Гіппократа до Галена включно» (1878-1882), «Історія середньовічної медицини» (1893).

Гідним продовжувачем справи Савелія Ковнера став Микола Петрович Галицький — випускник тієї самої альма-матер. Посаду земського лікаря в Ніжині він обіймав із 1883 по 1925 рік. Він був лікарем-універсалом і витримував надзвичайно напружений графік. Микола Петрович мешкав у земській лікарні, і день його починався о 6-7-й ранку. Спочатку він прямував у барак, де перебували хворі, на ранковий огляд. Потім починалися операції — на день близько 3-4, амбулаторний прийом. Кількість хворих була величезною — іноді сягала ста чоловік. А ввечері — ще один огляд. Люди до нього приходили дуже різні, траплялися й курйозні випадки. Очевидці розповідають, що

якось завітала до нього повна жінка. Після огляду почала наполягати: «У мене такі дітки, що ні в чому мені не відмовлять. На який курорт мені поїхати?». Микола Петрович кілька разів повторив, що вона здорова. Але жінка не відставала, тоді він викрикнув: «Можете їхати хоч до чорта в зуби!». Звичайно, при напруженому графіку здорове почуття гумору завжди було дуже доречним.

Саме М.П. Галицький створив та невтомно розвивав ніжинську повітову земську лікарню, на потреби якої Губернське земське зібрання щорічно перераховувало 5 тисяч рублів, а іноді й більше. Микола Петрович зробив заклад дуже передовим для свого часу. Розрахована на 50 ліжок вона мала цейхгауз, церкву, аптекарський склад. А продукти до їдальні охоче поставляли ніжинські купці — змагаючись між собою за це почесне право, вони знижували ціни. Меню кожному хворому призначалося окремо, харчувалися тричі на день. Для вірян передбачалися й пісні страви — яловичина, сало, коров'яче масло замінялися рибою та пісним маслом, якщо це не перевищувало кошторис. У літній сезон закупляли овочі та зелень.

Стаціонарним хворим видавали одяг, їх безкоштовно голили та стригли. Раз на тиждень, а в разі потреби частіше, змінювали білизну. Кожна палата мала пічне опалення, приміщення освітлювалися газовими лампами.

Із колодязя брали питну воду. Щодня хворі приймали 7-8 ванн, а це майже 100 відер.

Ліки поставляла земська аптека. Сьогодні в центрі Ніжина збереглася аптека (рис. 4, 5), хазяїном якої 1777 року був відставний лікар Ізюмського гусарського полку, ніжинський грек за походженням Михайло Лігда [3]. На той час для аптеки було збудовано спеціальне приміщення. При аптеці був город для вирощування лікарських рослин. Розводили медичні п'явки, які доставляли в різні аптеки України та Росії.

Ніжинський комітет Червоного Хреста просив, щоб для бідних хворих ліки доставлялися безкоштовно.

Із Києва сюди привозили штучні мінеральні води, а от мило та зубний порошок — із Санкт-Петербурга.

На що ж переважно хворіли пацієнти лікарні? Як свідчать архівні дані, на першому місці були захворювання органів дихання, на другому — травлення. Багато було й заразних хвороб, з яких найчастіше траплялася короста. Слід зазначити, що ніжинські медики досягли певного успіху в боротьбі з інфекційною лихоманкою, скоротивши захворюваність на неї вдвічі.

А ще в ті часи, як і сьогодні, були дуже поширені нервові хвороби — істерії, нервові зриви.



Рис. 4. Ніжинська аптека-музей Михайла Лігди



Рис. 5. Експонати аптеки-музею Михайла Лігди

У 90-х роках XIX звели новий корпус лікарні. Микола Петрович Галицький уважно стежив за роботами та турбувався про кожну деталь — наприклад, щоб між дошками на підлозі не виникли щілини, бо це може спровокувати поширення інфекції. Загалом площі лікарні за керівництва М. Галицького постійно збільшувалися. Заслуги Миколи Петровича були оцінені: 1908 року йому присвоїли звання «Почесний громадянин Ніжина».

Серед інших медичних закладів Ніжина були психіатрична лікарня, невеличка лікарня в інституті Безбородька, богадільня, зуболікарські кабінети. Вели свою практику й приватні лікарі та фельдшери.

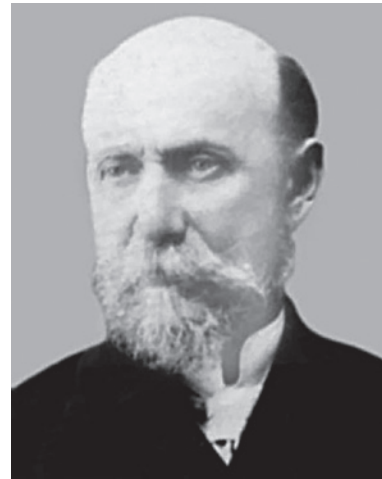


Рис. 6. Лікар П.А. Бушtedт



Рис. 7. Викладачі фельдшерсько-акушерської школи Бушtedта

Загалом слід відзначити, що на початку XX сторіччя кількість лікарень у Ніжинському повіті стає більшою.

1907 року з ініціативи лікаря П.А. Бушtedта (рис. 6) у Ніжині була відкрита приватна жіноча фельдшерсько-акушерська школа лікаря Бушtedта (рис. 7). Пізніше тут відкрили пологовий будинок [3].

Великим випробуванням у ті часи були епідемії. Так, у 1874-1875 роках у Ніжині лютував дифтерит. Лікарів за таких екстремальних умов, звичайно, не вистачало, тому давалися оголошення в газетах, і медики приїжджали з інших міст, об'єднувалися в мобільні санітарні загони, що займалися дезінфекцією та вчили людей проводити профілактику й доглядати хворих.

Коли дифтерит вгамувався, прийшли тиф та віспа. Під час епідемії віспи із місцевих мешканців брали на службу віспощепів, часто студентів-медиків, роботу яких контролювали фельдшери та лікарі. До речі, саме в Ніжині щеплення проводили не лімфою, а детритом, який довше зберігався та взагалі був ефективнішим. Згодом його навіть почали тут виробляти, відкривши із цією метою телячу ферму.

1910 року спалахнула епідемія чуми та холери, для боротьби з якими відкривали похідні лабораторії. Кількість померлих була величезною, і лікарі вдавалися до будь-яких засобів, аби обмежити це лихо. Наприклад, платили людям певну платню, щоб вони не виходили із будинків та дотримувалися карантину.

Із початком Першої світової війни в Ніжині за рахунок повітового земства відкрили шпиталь на 550 ліжок. Завідував їм Петро Буштедт. Невдовзі обладнали дві операційні, а кількість ліжок планували довести до 1000. У цей час епідемії стали ще більш загрозливими. З ними боролися як могли — збільшували лікарський штат, знаходили нові приміщення, де можна було утримувати хворих, запасалися дезінфікувальними засобами та розповсюджували серед населення інформаційні брошури.

Додаткову загрозу становили переселенці з інших міст, вигнані війною із своїх домівок. Щоб не поширювати епідемію, довелося їх примушувати ночувати в полі за містом. Для лікарів усе це стало важким, а часто й смертельним випробуванням — за підрахунками, близько 60% із них загинули.

Після революції перед новою радянською владою стояла все та сама медична проблема епідемії. Продовжували хворіти та гинути лікарі, що до останнього самовіддано залишалися на своєму посту.

На початку 20-х років створювалися губернська та повітові надзвичайні протиепідемічні комісії. У селах були комісії волосні та сільські санітарні. Стежили за станом лазень та колодязів, очищали двори від нечистот.

Ніжинські навчальні заклади зробили вагомий внесок у те, щоб ліквідувати в губернії брак медичних кадрів. Тут були медичний технікум на 140 студентів, школи акушерів та сестер милосердя, курси санітарів. Більшість учнів технікуму становили селянські та робочі діти. Не вистачало кабінетів, лабораторій, посібників, проте студенти здебільшого із великим ентузіазмом підходили до навчання, і це компенсувало все. Заклад не міг прийняти на навчання всіх бажаючих — багатьом довелося відмовити.

Загалом на той час дуже бракувало лікарів у сільських місцевостях, хоча із 1923 року, коли епідемії вщухли, їх там стало більше. Не вистачало й лікарів певних спеціальностей — санітарних, хірургів. Відігравали свою роль і важкі матеріальні умови життя лікарів у глибинці [4].

Частково кадрова проблема вирішувалася, коли багато випускників медичних факультетів демобілізувалися з армії. Велику роль у ці роки відігравали організації Червоного Хреста. Вони відкривали стаціонари для хворих на туберкульоз, медичні амбулаторії.

Отже, незважаючи на труднощі, медична допомога жителям Ніжина завжди була першочерговою і на належному рівні.

Список використаної літератури

1. Дедишина Л. До пацієнта — велосипедом, або як розвивалася медицина та фармація на Чернігівщині // *Фармацевт. Практик*. — 2019. — № 12. — С. 10.
2. Дмитренко Н. Сторінки історії земської медицини у Ніжинському повіті (1864-1904 роки). Ніжинська старовина: Збірник регіональної історії та пам'яткознавства. — 2010. — Вип. 9 (12). — С. 87-97.
3. Рахно О. Земська діяльність П.А. Буштедта. Ніжинська старовина: Збірник регіональної історії та пам'яткознавства. — 2013. — Вип. 15. — С. 147-149.
4. Топчий О. Становлення системи охорони здоров'я Чернігівщини: роль сільських медичних працівників (1920-1930 рр.) // *Краєзнавство. Щоквартальний науковий часопис*. — 2014. — № 2. — С. 81-87.
5. Тимошик М. Де і як лікувалися селяни півтора століття тому. URL: <https://tyzhden.ua/History/147982>

Надійшла до редакції 19.02.2021 р.

NIZHYN DESCENDANTS OF HIPPOCRATES IN THE 19TH AND EARLY 20TH CENTURIES

V.O. Moyseyenko, I.P. Shostka, N.V. Tarchenko, D.V. Dobryanskiy

Abstract

The article describes the development of medicine in the 19th and early 20th centuries in Nizhyn. The especial attention is paid to zemstvo doctors, the organization of drugstore business, the help to patients in county zemstvo hospital, and fight against epidemics.

Keywords: zemstvo reform, doctors, hospitals, pharmacies, epidemics.

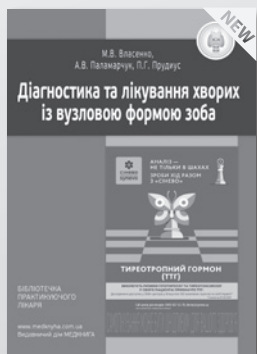
<http://www.medkniga.kiev.ua>

GO

Власенко М.В., Паламарчук А.В., Прудіус П.Г.

Діагностика та лікування хворих із вузловою формою зоба**Методичні рекомендації**

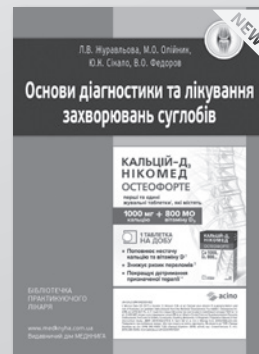
Методичні рекомендації містять стандарти діагностики та лікування вузлового зоба. Цей формуляр надає рекомендації з виконання обов'язкових і додаткових лабораторних та інструментальних досліджень. Рекомендації з тактики лікування наведені з урахуванням сучасних підходів до терапії захворювань щитоподібної залози у світовій медицині. Враховуючи поширеність доброякісних вузлів ЩЗ, чітке виконання цього протоколу діагностики й тактики ведення хворих із вузовими формами зоба дозволить забезпечити раннє виявлення злоякісних пухлин ЩЗ, скоротити число непотрібних оперативних втручань при доброякісних пухлинах, що, у свою чергу, значно зменшить економічні затрати на хірургічне лікування й покращить якість життя хворих.



Журавльова Л.В., Олійник М.О., Сікало Ю.К., Федоров В.О.

Основи діагностики та лікування захворювань суглобів**Навчальний посібник для лікарів**

У навчальному посібнику «Основи діагностики та лікування захворювань суглобів» наводяться актуальні класифікації та стандарти надання медичної допомоги пацієнтам ревматологічного профілю. У книзі розглянуто такі нозології: ревматоїдний артрит, остеоартроз, подагра, анкілозивний спондиліт, реактивні артрити, псоріатичний артрит, остеопороз, ревматична поліміалгія, фіброміалгія, а також висвітлено питання можливих проявів патології суглобів у хворих з ендокринною патологією та особливості перебігу паранеопластичних синдромів у ревматологічній практиці.



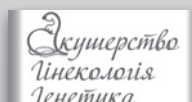
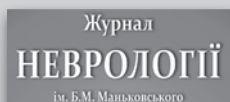
Навчальний посібник розрахований на лікарів-ревматологів, сімейних лікарів, терапевтів, інтернів, студентів старших курсів медичних ЗВО.

Довідник з клінічної ендокринології. За ред. Тронька М.Д., Большової О.В.	NEW
Основи діагностики та лікування захворювань суглобів. Журавльова Л.В., Олійник М.О., Сікало Ю.К., Федоров В.О.	NEW
Діагностика та лікування хворих із вузловою формою зоба а. Власенко М.В., Паламарчук А.В., Прудіус П.Г.	NEW
Захворювання серцево-судинної системи і вагітність. Катеренчук І.П., Громова А.М.	NEW
Алгоритми діагностично-лікувальних навичок і вмінь із внутрішніх хвороб для лікаря загальної (сімейної) практики: захворювання дихальної, імунної та серцево-судинної систем (книга 1).	NEW
Алгоритми діагностично-лікувальних навичок і вмінь із внутрішніх хвороб для лікаря загальної (сімейної) практики: захворювання шлунково-кишкового тракту, нирок та сечовивідних шляхів (книга 2).	NEW
Алгоритми діагностично-лікувальних навичок і вмінь із внутрішніх хвороб для лікаря загальної (сімейної) практики: захворювання опорно-рухового апарату та сполучної тканини, ендокринної системи й органів кровотворення (книга 3).	NEW

Безкоштовна передплата на електронну версію журналу**ШАНОВНІ КОЛЕГИ!**

Для того, щоб оформити БЕЗКОШТОВНУ передплату на електронну версію будь-якого журналу Видавничого дому «МЕДКНИГА», необхідно:

1. Надіслати свій e-mail на нашу електронну адресу med_peredplata@ukr.net
2. Вказати назву журналу, який би Ви хотіли отримувати:
 - «Практикуючий лікар»
 - «Акушерство. Гінекологія. Генетика»
 - «Ендокринологія»
 - «Журнал Неврології» ім. Б.М. Маньковського
3. Вказати Ваше прізвище, ім'я та спеціальність.
4. Вказати Ваш контактний номер телефону.



12-14 травня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

26

МЕДИЧНА ВИСТАВКА

**ЗА ПАТРИМКИ:**

- Міністерства охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я ЛОДА

ОРГАНІЗАТОРИ НАУКОВИХ ЗАХОДІВ:

- Українське товариство фізичної та реабілітаційної медицини
- Всеукраїнське об'єднання фізичних терапевтів
- Всеукраїнська громадська організація «Асоціація перинатологів України»
- Всеукраїнська асоціація клінічної хімії та лабораторної медицини
- Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
- Львівське обласне товариство неврологів
- Львівський осередок ВГО «Асоціації перинатологів України»
- Рада молодих лікарів Львівщини
- Львівський обласний центр громадського здоров'я
- ЛОЦ екстреної медичної допомоги та медицини катастроф

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги

В рамках виставки:

- У спеціалізована експозиція «РЕАБІЛІТАЦІЯ»

ОСНОВНІ ЗАХОДИ ФОРУМУ:

- | | |
|------------------|---|
| 12 травня | Науково-практична конференція
«Неврологічна патологія - нові тенденції в діагностиці та лікуванні з позиції міждисциплінарного підходу» |
| 12 травня | Науково-практична конференція
«Актуальні аспекти діяльності лабораторій в умовах реформування медичної галузі» |
| 12 травня | Майстер-клас з надання домедичної допомоги потерпілим
«Базисна допомога CPR/BLS та використання зовнішнього автоматичного дефібрилятора AED» |
| 13 травня | Фахова школа
«Репродуктивне здоров'я від А до Я» |
| 13 травня | Науково-практична конференція
«Реабілітація патології опорно-рухового апарату» |
| 14 травня | Майстер-клас
«Формування практичних складових комплексу нейрореабілітаційних послуг» |

ПАРТНЕРИ ФОРУМУ:



ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:



Інформаційні партнери:



ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:

ГАЛ-ЭКСПО®

АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

Тел.: (032) 2949112, 2949113



www.galexpo.com.ua/galmed

www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!!!

Компанія «МЕДІАМЕД» — організатор конференцій, виставок, форумів та конгресів — запрошує взяти участь у науково-практичних конференціях, що відбудуться весною 2021 року!

Науково-медичні конференції внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2021 році.

Формат проведення: ONLINE

- 
18-19 березня
м. Харків
 Науково-практична конференція з міжнародною участю
**«СУЧАСНА ПАРАДИГМА РАЦІОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ
НЕВРОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ»**
 НДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»
- 
25 березня
м. Київ
 Науково-практична конференція з міжнародною участю
**«ІНФЕКЦІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ДІТЕЙ.
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ,
ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКУ»**
 Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
- 
26 березня
м. Київ
 Науково-практична конференція з міжнародною участю
**«НОВА КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА ТА
ІНШІ ГЛОБАЛЬНІ ВИКЛИКИ В ІНФЕКТОЛОГІЇ»**
 Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
 ГО «Клінічна інфектологія та медицина подорожей».
- 
16-17 квітня
м. Київ
 III науково-практична конференція з міжнародною участю
«ПСИХОСОМАТИЧНА МЕДИЦИНА: НАУКА ТА ПРАКТИКА»
 Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
 Кафедра медичної психології, психосоматичної медицини
 та психотерапії
 Всеукраїнська асоціація психосоматичної медицини

УЧАСТЬ ДЛЯ ЛІКАРІВ БЕЗКОШТОВНА

Реєстрація для слухачів обов'язкова за посиланням – mediamed.com.ua

Для отримання сертифікату Ви маєте прослухати не менше 50% відсотків матеріалу.

Конференції компанії МЕДІАМЕД призначені тільки для фахівців сфери охорони здоров'я, осіб, які мають вищу або середню спеціальну медичну освіту.

МЕДІАМЕД

+38 098 080-72-66

E-mail: info@mediamed.com.ua

www.mediamed.com.ua

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

Всеукраїнська антигіпертензивна асоціація
ГО «Міжнародна асоціація медицини»



За підтримки
INTERNATIONAL SOCIETY FOR VASCULAR HEALTH (ISVH)

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ

«МІЖНАРОДНИЙ ДОСВІД В ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ»

20-22 ТРАВНЯ 2021 р., Львів



ІНОЗЕМНІ СПІКЕРИ



ROLAND ASMAR
(PARIS, FRANCE)



ATHANASIOS BENETOS
(PARIS, FRANCE)



PIOTR JANKOWSKI
(KRAKOW, POLAND)



NEBOJSA TASIC
(BELGRADE,
SERBIA)



ARMAN POSTAJIAN
(BULGARIA)



JIRAR
TOPOUCHIAN
(PARIS, FRANCE)



<http://www.pulmolor.org.ua>



Дзюблик
Ярослав
Олександрович



Деєва
Юлія
Валеріївна

ЦІЛЬОВА АУДИТОРІЯ

- ✓ Пульмонологи
- ✓ Фтизіопульмонологи
- ✓ Оториноларингологи
- ✓ Терапевти

Захід у форматі Майстер-класу "Простий, складний діагноз"
(НП, ХОЗЛ, БА, захворювання верхніх дихальних шляхів)

Дата	Охоплення
19 лютого	Дніпро-Кривий ріг-Кропивницький
26 лютого	Запоріжжя-Маріуполь-Краматорськ
12 березня	Полтава-Кременчук-Суми
26 березня	Харків-Севеодонецьк
23 квітня	Одеса-Миколаїв-Херсон-Ізмаїл
21 травня	Київ-Житомир-Вінниця-Хмельницький
22 жовтня	Львів-Тернопіль
29 жовтня	Івано-Франківськ-Ужгород-Чернівці
12 листопада	Рівне-Луцьк
3 грудня	Житомир-Вінниця-Хмельницький
10 грудня	Київ-Чернігів-Черкаси



Університет здорової дитини
НЯНЬКОВСЬКИХ

Ukraine NOW ^{ua}



ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ

22 – 24 квітня 2021 р.



НЯНЬКОВСЬКИЙ С. Л.

НЯНЬКОВСЬКА О. С.

ЧЕРНЯГА-РОЙКО У. П.

СОРОКІВСЬКИЙ М.С.

ТЕМИ СЕКЦІЙ

Секція 1. Кардіологія. Електрокардіографія для сімейних лікарів та лікарів інших спеціальностей.

Секція 2. Пульмонологія

Секція 3. Гастроентерологія

Секція 4. Нефрологія

Секція 5. Ендокринологія

Секція 6. ЛОР

Секція 7. Дерматологія

Секція 8. Неврологія

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

За підтримки:

Комітету Верховної Ради України
з питань здоров'я нації, медичної
допомоги та медичного страхуванняМіністерства
охорони здоров'я
УкраїниКиївської міської
державної
адміністрації

Генеральний партнер:

Canon

Офіційний партнер:



МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я



X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВІПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

20–22 квітня 2021 року

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ

Організатори:

Виставковий Центр «КиївЕкспоПлаза»
Київська обл., с. Березівка
вул. Амстердамська, 1

ВЕСЬ СПЕКТР МЕДИЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ,
ІНСТРУМЕНТАРІЮ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ
ВІД СВІТОВИХ І ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН

<< 25

50 >>

НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ

<< 250



500 >>

ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

<< 10 000

100 >>

ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:

☎ +38 (099) 532-40-35

@ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у конгресах:

☎ +38 (067) 427-38-86

@ marketing@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

Івано-Франківський національний медичний університет України
Видавничий дім Медкнига, м. Київ

Шановний лікарю!

Запрошуємо Вас долучитися до читачів нового квартального
медичного науково-практичного часопису

ТЕРАПЕВТИКА

імені професора М.М. Бережницького

Щоб оформити безкоштовну передплату
на електронні номери видання:

- ✓ відскануйте QR-код своїм телефоном
- ✓ заповніть анкету
- ✓ очікуйте щоквартально на Ваш примірник журналу
- ✓ читайте із задоволенням та користю ☺



Кілька фактів про журнал

- Заснування журналу в 75-ті роковини Івано-Франківського Національного Медичного Університету присвячено світлій пам'яті визначного представника Прикарпатської медичної школи, засновника кафедри внутрішньої медицини стоматологічного факультету університету професора-інтерніста Мирослава Миколайовича Бережницького.
- Квартальник інформуватиме лікарів і науковців про перспективи, досягнення й досвід у царині діагностики, терапії й профілактики внутрішньої та стоматологічної патології. Планується всебічне висвітлення актуальних проблем поєднання та взаємовпливу цих напрямків.
- Журнал публікуватиме результати оригінальних досліджень, практичні матеріали для фахівців, клінічні випадки закордонних колег, оглядові статті щодо актуальних проблем внутрішньої медицини й стоматології, рецензії, історичні розвідки тощо.
- Особливого значення надаватиметься публікаціям кращих науково-дослідних робіт, виконаних сподвижниками Студентських Наукових Товариств медичних вузів України.

Головний редактор журналу «Терапевтика» — Вірстюк Наталія Григорівна, д.м.н., завідувачка кафедри фармакології та внутрішньої медицини №3 імені професора М.М. Бережницького, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Видавець: Видавничий дім Медкнига, м. Київ

Передплатний індекс журналу «Терапевтика» у «Каталозі видань України» на 2021 рік — 76464.

ДО ЗУСТРІЧІ НА СТОРІНКАХ ВИДАННЯ!



www.terapevtyka.com.ua



www.medknyha.com.ua



<https://www.facebook.com/medkniga.kiev/>

30-а Міжнародна медична виставка **Public Health**

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



PUBLIC HEALTH

НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

6-8

ЖОВТНЯ

2021

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (М) Лівобережна



IX Міжнародна
виставка та конференція
медичного туризму



Міжнародна виставка
лабораторного обладнання,
інноваційних технологій
і рішень



International
Dental
Forum

VII Міжнародна виставка
стоматологічного обладнання
та матеріалів і серія науково-
практичних та бізнес-заходів

Організатор:

PREMIER EXPO

Тел: +38 (044) 496 86 45

E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua

Ваш промокод MEDB

Лесфаль® ФОРТЕ

- Захист та відновлення клітинних мембран²
- Нормалізація білкового та ліпідного обмінів¹
- Додаткове джерело фосфоліпідів¹
- Спрощення режиму прийому завдяки **НОВОМУ ДОЗУВАННЮ**¹



КЛЮЧ ДО ЗДОРОВОЇ ПЕЧІНКИ



1. Інструкція з використання «Лесфаль® форте» ДД капсули м'які; твердження по відношенню до ДД Лесфаль Віт, яке містить 300 мг ЕОП та має інший режим прийому. 2. Губергріц Н.Б. Ессенціале форте Н и Ессенціале Н в гепатологии и гастроэнтерологии // Современная гастроэнтерология. - 2008. - №5 (43). (Функції EPL.)

Скорочена інструкція з використання дієтичної добавки «Лесфаль® форте».

Форма випуску. Капсули м'які по 10 капсул у білестері; по 3 білестери в паці. **Показання.** Комплексна підтримка належних регенеративних та захисних механізмів роботи печінки. **Інгредієнти:** 1 капсула містить фосфоліпідів з насіння сої 600 мг (фосфатидилхолін 126 мг (mg), холін 13,9 мг (mg)), рафінована соєва олія, бджолиний віск (загусник); оболонка: желатин, гліцерол, сорбітол в якості вологоутворюючої речовини, барвники — заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172). **Рекомендації до споживання.** Як додаткове джерело фосфоліпідів з метою нормалізації функціонального стану печінки, сприяє відновленню та захисту її клітин; з метою виведення холестерину з організму, захищає судини від атеросклеротичних

змін; з метою покращення функціонального стану шкіри і нормалізації білкового та ліпідного обмінів.

Застереження до споживання. Підвищена чутливість до окремих компонентів продукту, алергія на продукти бджільництва. У зв'язку з недостатністю досвіду не рекомендується вживати дітям до 12 років. Цей продукт не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Не перевищуйте рекомендовану добову дозу. Не вживайте після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. Мінімальний термін придатності: краще спожити до кінця дати, зазначеної на упаковці, термін придатності — 2 роки. **Виробник.** ТОВ «НОРД ФАРМ», 02-672, м. Варшава, вул. Доманевська 37, приміщення №2.43, Польща для АТ «Фармак», Україна.

Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Декларація про відповідність продукції «Лесфаль® форте» вимогам українського законодавства у галузі харчових продуктів від 12.11.2020 р. УКУ/ПРОМО/03/2021/ДД/ПЕС_Ф/ДМ/001

Виробник: АТ «Фармак» 04080 | м. Київ | вул. Кирилівська, 63 | Тел.: +38 (044) 239-19-40 | факс: +38 (044) 485-26-86 | info@farmak.ua | www.farmak.ua

