

НОЗОКОМІАЛЬНА ПНЕВМОНІЯ У ДОРΟΣЛИХ: ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА (методичні рекомендації)*

Ю.І. Фещенко¹, О.Я. Дзюблик¹, Т.О. Перцева², Г.Б. Капітан¹, Н.М. Недлінська¹,
О.О. Мухін¹, В.Г. Слабченко¹, Р.Є. Сухін¹, В.Я. Клягін¹, С.С. Сімонов³,
С.М. Прокопчук³, М.О. Москвичов³, В.В. Ложкін³, Р.О. Бонцевич²

¹Інститут фізіатрії і пульмонології, Київ

²Дніпропетровська державна медична академія

³Головний військовий клінічний госпіталь, Київ

Резюме. Запропоновані методичні рекомендації присвячені актуальній проблемі пульмонології — нозокоміальній пневмонії (НП). Вони враховують сучасні наукові розробки з питань НП. Наведені визначення НП, сучасні епідеміологічні дані про її поширеність, показники смертності і летальності. Детально висвітлені питання етіології, патогенезу, клінічної класифікації та діагностики захворювання. Описані сучасні підходи до лікування НП. Особлива увага приділена раціональному використанню антибактеріальних засобів. Докладно висвітлені критерії оцінки ефективності лікування, наведені алгоритми лікування хворих на НП залежно від особливостей її перебігу, що дозволить уніфікувати вимоги до надання якісної медичної допомоги хворим на НП і підвищити ефективність їх лікування у різних відділеннях багатопрофільних лікувальних закладів.

Ключові слова: нозокоміальна пневмонія, діагностика, лікування, антибактеріальні препарати.

НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ У ВЗРОСЛЫХ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА (методические рекомендации)

Ю.И. Фещенко, А.Я. Дзюблик, Т.А. Перцева,
Г.Б. Капитан, Н.Н. Недлинская, А.А. Мухин,
В.Г. Слабченко, Р.Е. Сухин, В.Я. Клягин,
С.С. Симонов, С.Н. Прокопчук, М.О. Москвичев,
В.В. Ложкин, Р.А. Бонцевич

Резюме. Предложенные методические рекомендации посвящены актуальной проблеме пульмонологии — нозокомиальной пневмонии (НП). Они основаны на современных научных разработках по вопросам НП. Приведены определения НП, современные эпидемиологические данные про ее распространенность, показатели смертности и летальности. Детально освещены вопросы этиологии, патогенеза, клинической классификации и диагностики заболевания. Описаны современные подходы к лечению НП. Особое внимание уделено рациональному использованию антибактериальных средств. Подробно освещены критерии оценки эффективности лечения, приведены алгоритмы лечения больных НП в зависимости от особенностей ее течения, что позволяет унифицировать требования по предоставлению качественной медпомощи больным НП и повысить эффективность их лечения в разных отделениях многопрофильных лечебных учреждений.

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония, диагностика, лечение, антибактериальные препараты.

ADULT PATIENTS WITH HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA: DIAGNOSTICS, TREATMENT AND PROPHYLAXIS (guideline)

Yu.I. Feshenko, A.Ya. Dzyublyk, T.A. Pertceva,
G.B. Kapitan, N.N. Nedlinskaya, A.A. Mukhin,
V.G. Slabchenko, R.E. Sukhin, V.Ya. Klyahin,
S.S. Simonov, S.N. Prokopchuk, M.O. Moskvichev,
V.V. Lodgkin, R.A. Bontcevich

Summary. Proposed guideline dedicated to actual problem of pulmonology — hospital-acquired pneumonia (HAP). Guideline based on modern scientific researches of domestic and foreign researchers. Determinations of HAP, modern epidemiological dates, death-rate and index of lethality were cited. Questions about ethiology, pathogenesis and diagnostics covered in greater details. Modern approachments to treatment of patients with HAP elucidated in guideline. Placed high emphasis on rational using of antibacterials. Expanded criteria of efficacy of treatment and scheme of treatment of patients with HAP depending on peculiarities of its course, that allow to unify requirements to medical care in case of HAP and to raise efficacy of their treatment in multifield hospital.

Key words: hospital-acquired pneumonia, diagnostic, treatment, antibacterials.

Адреса для листування:

Фещенко Юрій Іванович
03680, Київ, М. Амосова, 10 Інститут фізіатрії і
пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України

ВСТУП

Нозокоміальна (лат. *nosocomium* — лікарня) пневмонія (НП) є серйозною проблемою сучасної

медицини і залишається такою, незважаючи на застосування нових методів лікування і профілактики. Серед внутрішньо лікарняних (госпіталь-

* Узгоджено начальником лікувально-організаційного управління АМН України 2.11.2004 р.

Узгоджено начальником управління спеціалізованої медичної допомоги населенню ДДОМД МОЗ України 2.11.2004 р.

них, нозокоміальних) інфекцій НП займає друге—третє місце за рівнем поширеності і перше місце за рівнем летальності. НП суттєво погіршує прогноз основного захворювання, збільшує тривалість перебування хворого у стаціонарі та вартість лікування. Недостатнє вирішення питань профілактики, ранньої діагностики і лікування є причиною того, що значну частину випадків НП діагностують тільки за результатами аутопсії. В останні роки відзначається збільшення кількості випадків НП, викликаних високовірulentними та/або стійкими до антибактеріальних препаратів мікроорганізмами, що утруднює проведення раціональної емпіричної антибіотикотерапії захворювання.

ВИЗНАЧЕННЯ

Нозокоміальна (госпітальна) пневмонія — захворювання, що характеризується появою на рентгенограмі «нових» вогнищево-інфільтративних змін в легенях через 48 год і більше після госпіталізації в поєднанні з клінічною симптоматикою, яка підтверджує їх інфекційну природу (нова хвиля лихоманки, гнійне харкотиння або гнійне виділення із трахеобронхіального дерева, лейкоцитоз та ін.), при виключенні інфекцій, що знаходилися в інкубаційному періоді на момент надходження хворого до стаціонару.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Дотепер НП не належить до переліку захворювань, що підлягають обов'язковій реєстрації, тому офіційні показники поширеності її в Україні відсутні. Однак, за даними ряду дослідників, НП розвивається в 0,5–1 % госпіталізованих хворих. Рівень захворюваності НП залежить від безлічі факторів — віку пацієнтів, тяжкості перебігу основного і супутніх захворювань, об'єму інвазивних втручань і т.п. Захворюваність НП серед госпіталізованих пацієнтів у віці до 35 років складає близько 5 %, у той же час серед осіб старше 65 років — 15 % і більш. Серед пацієнтів хірургічних відділень і палат інтенсивної терапії цей показник зростає до 15–20 %, а серед хворих, що знаходяться на штучній вентиляції легень (ШВЛ) — до 18–60 %. Кожен день перебування пацієнта в реанімаційному відділенні або блоці інтенсивної терапії при проведенні ШВЛ збільшує ризик розвитку НП на 1–3 %. У 9–27 % пацієнтів, що знаходяться на ШВЛ, розвивається так звана вентилятор-асоційована пневмонія (ВАП). Термін між госпіталізацією, надходженням пацієнта до відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ), інтубацією і розвитком ВАП складає в середньому 3,3; 4,5 і 5,4 дні відповідно.

Летальність від НП коливається від 10 до 30 %, а серед хворих, що знаходяться на ШВЛ, може досягати 70 %. Незважаючи на такий високий рівень смертності хворих з НП, летальні випадки не завжди є прямим наслідком цього захворювання. Смертність, пов'язана з пневмонією, чи

атрибутивна летальність, визначається як частка смертельних випадків з НП, що не відбулися б за відсутності цієї інфекції. Проведені дослідження показали, що від однієї третини до половини загального числа смертельних випадків з НП є безпосереднім результатом цієї недуги, однак цей показник може бути і вищим, якщо має місце бактеріємія або етіологічним агентом її є *P. aeruginosa* чи *Acinetobacter spp.*

Поширеність госпітальних інфекцій відрізняється не тільки в різних країнах чи регіонах, але й у лікувальних установах і навіть в окремих відділеннях. У зв'язку з цим дуже важливо контролювати епідемічну ситуацію в конкретному стаціонарі і відповідним чином корегувати лікування госпітальних інфекцій. Особливо актуальна проблема — госпітальні інфекції у хворих відділень інтенсивної терапії і реанімації, хірургічних, опікових, тощо.

КЛАСИФІКАЦІЯ

Значне розмаїття збудників НП і об'єктивні труднощі мікробіологічної діагностики диктують необхідність пошуку критеріїв які б дозволили з достатньою ймовірністю передбачати етіологію і призначати адекватну емпіричну антибактеріальну терапію захворювання.

Нажаль, широке коло збудників НП, з невизначеним рівнем їх антибіотикорезистентності (відсутні дані локального моніторингу) зумовлюють великі труднощі розробки оптимальних схем лікування.

В даний час найбільшою популярністю у світі користується класифікація НП, критерієм якої є термін розвитку захворювання, тяжкість перебігу, наявність чи відсутність факторів ризику.

За цією класифікацією виділяють такі види пневмонії:

рання НП — виникає протягом перших 5 днів з моменту госпіталізації і зумовлена збудниками, які були у хворого ще до надходження до стаціонару — *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, метицилінчутливий *S. aureus* (MSSA) та інші представники нормальної мікрофлори порожнини ротоглотки. Найчастіше ці збудники чутливі до антимікробних препаратів, що традиційно використовуються, а пневмонія має більш сприятливий прогноз;

пізня НП — розвивається не раніше 6 дня госпіталізації і спричинена власне госпітальною мікрофлорою з більш високим ризиком наявності високовірulentних і полірезистентних збудників, таких як *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, представники родини *Enterobacteriaceae*, метицилін-резистентний *S. aureus* (MRSA). Така НП характеризується менш сприятливим прогнозом.

З огляду на тяжкість перебігу захворювання, серйозність прогнозу й особливості ведення реанімаційних хворих на НП ряд дослідників виділяють в особливу форму так звану **вентилятор-асоційовану пневмонію (ВАП)** — пневмонію яка

виникла через 48–72 г від початку проведення ШВЛ за відсутності ознак легеневої інфекції на момент інтубації. Етіологія ВАП залежить від тривалості перебування на ШВЛ, тому ВАП також підрозділяють на **ранню** (що розвивається в перші 4 дні перебування на ШВЛ) і **пізню** (що розвивається після 4 днів перебування на ШВЛ). У випадку ранньої ВАП найбільш ймовірними збудниками є *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* (MSSA) та інші представники нормальної мікрофлори порожнини рота. Розвиток пізньої ВАП зумовлений *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., представниками родини *Enterobacteriaceae* і рідше MRSA. В 40 % випадків ВАП має полімікробну етіологію.

Вкрай важливою є об'єктивна оцінка **тяжкості стану хворих на НП** для своєчасного визначення пацієнтів, що мають потребу в невідкладній інтенсивній терапії. Виділення хворих на НП з тяжким перебігом в окрему групу зумовлене високою летальністю таких пацієнтів, наявністю у них тяжкої фонові патології, особливостями етіології захворювання та окремими вимогами до антибактеріальної терапії.

Виділяють «малі» та «великі» **критерії тяжкого перебігу НП**:

- **«малі» критерії** — частота дихання 30 за 1 хв та більше; порушення свідомості; SaO_2 менше 90 % (за даними пульсоксиметрії), PaO_2 нижче 60 мм рт. ст.; систолічний артеріальний тиск нижче 90 мм рт. ст.; двобічне або багаточасткове ураження легень, порожнини розпаду, плевральний випіт;
- **«великі» критерії** — потреба в проведенні штучної вентиляції легень; швидке прогресування вогнищево-інфільтративних змін в легенях (збільшення розмірів інфільтрації більше ніж на 50 % протягом найближчих 2 діб); септичний шок або необхідність введення вазопресорних препаратів протягом більше 4 год; гостра ниркова недостатність (кількість сечі менше 80 мл за 4 год або рівень креатиніну в сироватці крові вище 0,18 ммоль/л, або концентрація азоту сечовини вище 7 ммоль/л (азот сечовини = сечовина (ммоль/л)/2,14) за відсутності хронічної ниркової недостатності).

Про тяжкий перебіг НП свідчить наявність у хворих не менше двох «малих» або одного «великого» критерію, кожен з яких достовірно підвищує ризик розвитку летального кінця. У таких випадках рекомендується невідкладна госпіталізація хворих у ВРІТ.

Етіологія

Визначення етіології НП є складним питанням, внаслідок значного розмаїття збудників захворювання, а також об'єктивних труднощів мікробіологічної діагностики. Навіть за умови ретельного бактеріологічного дослідження майже в половини хворих на НП не вдається встановити інфекційний агент, а приблизно в 40 % пацієнтів виявляють полімікробні асоціації.

Найбільше значення в етіології НП мають грамнегативні бактерії (50–70 %). Серед них найбільш часто зустрічаються *P. aeruginosa*. Далі йдуть представники родини *Enterobacteriaceae* (у першу чергу *Klebsiella* spp. і *Enterobacter* spp., а також *Escherichia coli*, *Serratia* spp., *Proteus* spp.).

S. aureus займає друге місце серед збудників НП після грамнегативної мікрофлори і в 15–30 % випадків є причиною її виникнення. У секреті дихальних шляхів хворих, що знаходяться в стаціонарі, досить часто присутній *S. epidermidis*. Однак його патогенні властивості у відношенні легень не встановлені і ця мікробіологічна знахідка, за даними більшості досліджень, може не враховуватись.

P. aeruginosa, збудники родини *Enterobacteriaceae*, *S. aureus* у значній частині випадків стійкі до антибактеріальних препаратів різних класів. Вони мають складні і різноманітні механізми резистентності, з яких найбільш важливими є вироблення β -лактамаз розширеного спектру дії (extended spectrum β -lactamase — ESBL), модифікація мішені дії антибіотиків та інш., що і визначає високу їх стійкість до β -лактамних антибіотиків. Часто збудниками НП, особливо у хворих ВРІТ, є неферментуючі мікроорганізми, такі як *Acinetobacter* spp., *C. meningosepticum*, *S. maltophilia*, *B. cepacia*, що мають своєрідний спектр природної стійкості до антибактеріальних засобів.

Анаеробні бактерії (неклостридійні облигатні анаероби) — *B. fragilis*, *B. melaninogenicus*, *F. nucleatum* — виділяються в 10–30 % випадків НП. Ці мікроорганізми викликають, як правило, тяжку і ранню деструкцію легеневої тканини (абсцес, гангрена). Звичайно поряд з анаеробною мікрофлорою в лабораторному матеріалі присутні конкуруючі аеробні бактерії.

У 5–10 % випадків НП викликають інші мікроорганізми, включаючи *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *C. pneumoniae*, що найчастіше є причиною «ранніх» (до 6 днів) НП у хворих без факторів ризику.

До 4 % випадків НП пов'язують з легіонельозною інфекцією. Масові спалахи «хвороби легіонерів» у госпіталях звичайно зумовлені контамінацією систем водопостачання та кондиціонування. Крім того епідемічні спалахи можуть викликати *Acinetobacter* spp., *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Serratia* spp., представники родини *Enterobacteriaceae*, *Aspergillus* spp., віруси та ін.

Аспергілез спостерігається, як правило, серед ослаблених хворих. Звичайно це особи з пригніченим клітинним імунітетом і/чи нейтропенією, його можна запідозрити, якщо за наявності відповідних факторів ризику на комп'ютерних томограмах з'являється характерна картина — вогнищеве ураження легень з розпадом. Інші грибові інфекції істотного значення в походженні НП не мають. Часто з матеріалу взятого у хворих, що знаходяться в стаціонарі, виділяють *Candida* spp., але, як правило, у таких

випадках мова йде не про інфікування, а про контамінацію.

У хворих на НП віруси виділяють в 10–20 % випадків. У дорослих імунокомпетентних хворих, як правило, це віруси грипу А і В, респіраторний синцитіальний вірус. У осіб з порушеннями клітинного імунітету збудником НП може бути цитомегаловірусна інфекція, а за наявності тяжких імунологічних порушень — *P. carinii* та патогенні гриби.

Згідно даних сучасних епідеміологічних досліджень, існує певна залежність між умовами виникнення пневмонії та її етіологічними агентами, що необхідно враховувати при призначенні емпіричного лікування. Наприклад, такими «модифікуючими» факторами, які асоціюються з великою ймовірністю участі антибіотико-резистентних штамів *S. pneumoniae* у виникненні НП є: вік старше 65 років; терапія β-лактамами, яку проводили протягом останніх 3 міс; хронічний алкоголізм, імунодефіцитний стан (в тому числі лікування системними глюкокортикостероїдами); супутні захворювання внутрішніх органів. *S. aureus* найбільш часто виявляють у хворих з черепно-мозковою травмою, цукровим діабетом, хронічною нирковою недостатністю, у разі тривалої катетеризації судин, після вірусної інфекції (грипу). Появу грамнегативних ентеробактерій можуть зумовити супутні серцево-судинні та бронхолегеневі захворювання; антибактеріальна терапія, яку проводили з приводу інших захворювань; перебування у стаціонарі або будинку для людей похилого віку. Анаеробні збудники найбільш характерні для хворих з аспірацією вмісту шлунку (кома, черепно-мозкова травма, алкоголізм) або у разі проведення оперативних втручань на органах черевної порожнини. Етіологічна значущість *P. aeruginosa* значно зростає у разі перебування хворого на ШВЛ, тривалого лікування системними глюкокортикостероїдами (прийом преднізолону в дозі 10 мг/добу і вище); терапії антибіотиками широкого спектра дії більше 7 днів протягом останнього місяця; виснаження, «структурних» захворювань легень (наприклад, бронхоектази, муковісцидоз).

Спектр збудників НП у значній мірі залежить від типу лікувальної установи, контингенту хворих, часу виникнення та тяжкості перебігу захворювання, наявності факторів ризику НП та модифікуючих факторів.

Хворі на «ранню» та «пізню» НП з нетяжким перебігом без наявності модифікуючих факторів або хворі на «ранню» НП з тяжким перебігом найбільш вірогідно інфіковані основними збудниками нозокоміальної інфекції. Як правило, це грамнегативні бактерії родини *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia marcescens*), *H. influenzae*, метициліночутливий *S. aureus* (MSSA), *S. pneumoniae*.

У хворих на «ранню» та «пізню» НП з нетяжким перебігом та наявністю модифікуючих

факторів поряд з основними збудниками НП значно зростає ймовірність інфікування іншими мікроорганізмами — *S. aureus*, *Legionella spp.*, *P. aeruginosa*. Для цих збудників НП характерна висока частота штамів з множинною резистентністю до антибактеріальних препаратів та їх комбінацій.

Якщо у хворих діагностують тяжкий перебіг «ранньої» НП з наявністю модифікуючих факторів або тяжкий перебіг «пізньої» НП, то найбільш ймовірно, що поряд з основними етіопатогенами збудниками недуги можуть бути найбільш резистентні та вірулентні грамнегативні бактерії — *P. aeruginosa* та *Acinetobacter spp.*. Для хворих цієї групи характерна найбільша летальність від нозокоміальної інфекції.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез НП є багатфакторним, чинники які нерідко взаємодіють між собою (малюнок).

Обов'язковою умовою розвитку НП є :

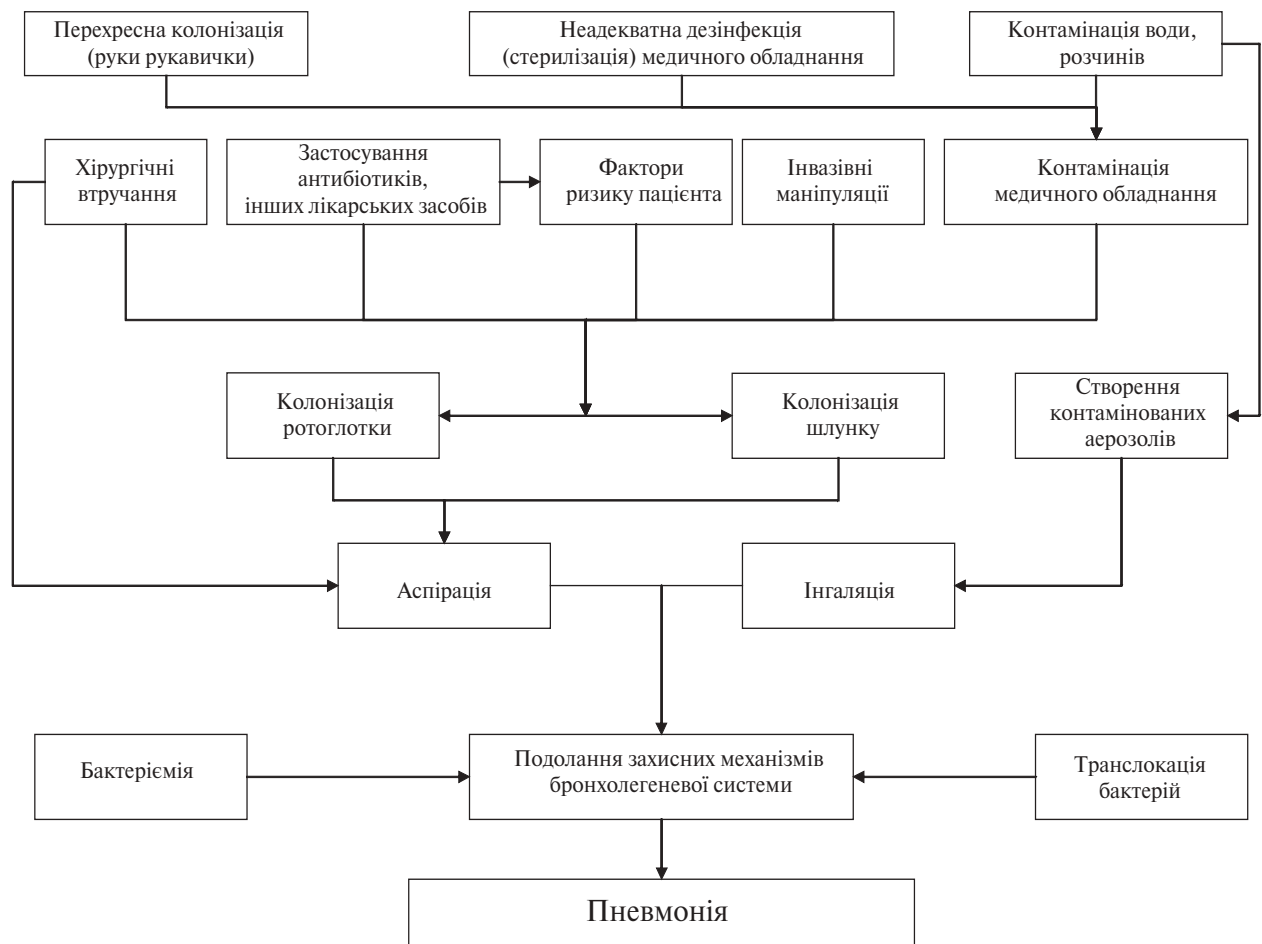
- зниження ефективності захисних механізмів організму людини, що зумовлено основним захворюванням, оперативним втручанням, ШВЛ та ін.;
- масивна доза мікроорганізмів та/або їх підвищена вірулентність. Проникнення в дихальні шляхи навіть поодиноких високовірулентних мікроорганізмів, стійких до дії захисних механізмів макроорганізму, також призводить до розвитку НП.

Основними шляхами проникнення інфекції в нижні відділи дихальних шляхів є:

- аспірація секрету ротоглотки, що містить потенційних збудників НП;
- аспірація нестерильного вмісту стравоходу/шлунка;
- вдихання мікробного аерозолі;
- гематогенне поширення мікроорганізмів з віддаленого вогнища інфекції;
- безпосереднє проникнення збудників у дихальні шляхи.

Аспірація вмісту ротоглотки є основним шляхом інфікування при НП. Мікроаспірація секрету ротоглотки — фізіологічний феномен і спостерігається в 70 % здорових осіб під час сну. Частота аспірації істотно зростає при порушенні свідомості; розладах ковтання; зниженні блювотного рефлексу; пригніченні рухової активності травного тракту і уповільненні спорожнення шлунка.

Із безлічі мікроорганізмів «нормальної» мікрофлори верхніх дихальних шляхів (порожнини рото- і носоглотки), лише деякі види з підвищеною вірулентністю, здатні призвести до розвитку НП. Найбільш часто це *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*. Останні два збудники найбільш характерні для курців, хворих на хронічні неспецифічні захворювання легень. Інша грамнегативна флора зустрічається вкрай рідко, лише в 2–3 % здорових осіб виявлено безсимптомне носійство. Частота виявлення грамнегативної



Малюнок. Патогенез НП

флори зростає у осіб літнього віку, у хворих із супутніми захворюваннями — цукровий діабет, серцева, ниркова та печінкова недостатність та ін.). *S. aureus* також виявляють надзвичайно рідко, як правило у хворих з факторами ризику (літній вік, наркоманія, хронічний гемодіаліз, грип).

У стаціонарах у пацієнтів відбувається істотна зміна мікрофлори. Практично відразу після госпіталізації починається колонізація шкіри і слизових оболонок верхніх дихальних шляхів мікроорганізмами, що циркулюють у стаціонарі і, у першу чергу, грамнегативною мікрофлорою, а також *S. aureus*.

Ймовірність колонізації верхніх дихальних шляхів грамнегативною мікрофлорою прямо пов'язана зі ступенем тяжкості перебігу основного захворювання (причини госпіталізації): при захворюваннях середньої тяжкості перебігу кількість безсимптомних носіїв складає 30–40 %, за тяжкого перебігу та у хворих ВРІТ — 60–70 %. Колонізація найбільш часто відбувається у хворих в коматозному стані, з уремією і поліорганною недостатністю, трохи рідше — у хворих на цукровий діабет, хронічний алкоголізм, інфекції верхніх дихальних шляхів та з наявністю функціональних розладів.

В окремих випадках самостійним патогенетичним фактором НП може бути масивна аспірація нестерильного вмісту стравохода або шлунка. (Колонізація шлунка можлива у випадку проков-

тування бактерій і за відсутності чи низького вмісту соляної кислоти). Ризик аспірації значно зростає у хворих з порушенням свідомості, які знаходяться в лежачому положенні, після проведення анестезії, інтубації трахеї, зондування шлунка, прийому антацидів та блокаторів Н-рецепторів.

Інгаляція аерозолу, який містить мікроорганізми, — менш поширений механізм розвитку НП і має основне значення при інфікуванні облигатними мікроорганізмами, наприклад, *Legionella spp.* Ще менше значення (за частотою виявлення) мають гематогенне поширення мікроорганізмів з позалегенового вогнища інфекції (наприклад, ендокардит з ураженням тристулкового клапана, септичний тромбофлебіт вен таза) та безпосереднє поширення збудника з вогнища інфекції (наприклад, абсцес печінки) або внаслідок інфікування під час проникних поранень грудної клітки.

ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ НП

З огляду на складність патогенезу НП, виділяють значну кількість факторів ризику її розвитку. Умовно їх можна розподілити на:

- фактори, пов'язані зі станом макроорганізму (вік, тяжкість перебігу основного захворювання, наявність супутньої патології тощо);
- фактори, що підвищують ризик колонізації ротоглотки і шлунка збудниками НП (перебу-

вання у ВРІТ, прийом антибіотиків, антацидів, неадекватна техніка виконання лікувальних і діагностичних маніпуляцій, неадекватна обробка рук персоналу та дихальної апаратури і т.п.);

- фактори, що сприяють рефлюксу та аспірації (проведення ШВЛ, трахеостомія, застосування назогастрального зонда, незмінне горизонтальне положення хворого на спині);
- фактори, що перешкоджають нормальному відходженню мокротиння (інтубація, застосування морфіноподібних препаратів, іммобілізація).

Якщо роль окремих факторів ризику у патогенезі НП не викликає сумнівів, то значення інших менш однозначне. За даними більшості дослідників найбільш значущими факторами ризику розвитку НП є :

- *вік старше 70 років (порушення захисних сил організму, патологічна колонізація верхніх дихальних шляхів);
- *порушення свідомості (підвищений ризик аспірації і патологічна колонізація верхніх дихальних шляхів);
- супутні тяжкі захворювання і стани (порушення захисних сил організму, патологічна колонізація верхніх дихальних шляхів чи верхнього відділу травного тракту; *хронічні захворювання легень; цукровий діабет; уремія; цироз печінки; серцева недостатність; злоякісні новоутворення; *гіпотрофія та ін.);
- *операції на органах черевної порожнини чи грудної клітки;
- *ендотрахеальна інтубація, трахеостомія, назогастральне зондування (підвищений ризик аспірації і патологічна колонізація верхніх дихальних шляхів та верхніх відділів травного тракту);
- нейтропенія (порушення захисних сил організму);
- тривала госпіталізація (патологічна колонізація верхніх дихальних шляхів чи верхнього відділу травного тракту);
- тривале перебування у ВРІТ (патологічна колонізація верхніх дихальних шляхів чи верхнього відділу травного тракту);
- постільний режим (у лежачому положенні підвищується ризик аспірації);
- паління тютюну;
- алкоголізм;
- медикаментозна терапія: прийом *імуносупресивних препаратів (порушення захисних сил організму); снодійних, седативних (підвищений ризик аспірації); глюкокортикостероїдів (порушення захисних сил організму); антацидів, блокаторів H₂-рецепторів, (патологічна колонізація верхнього відділу травного тракту); антибіотиків (суперінфекція з високим рівнем резистентності).

Із наведених вище факторів найбільш істотними є інтубація, що збільшує ризик розвитку НП в 7–21 раз, і фактори ризику, відзначені зірочкою (*) — вони зумовлюють статистично

достовірне збільшення частоти розвитку захворювання.

Для контролю і профілактики НП найбільше практичне значення має визначення **ендогенних** (пов'язаних з пацієнтом) і **екзогенних** (пов'язаних з перебуванням пацієнта в стаціонарі) факторів ризику розвитку НП. Серед останніх найбільшу роль відіграють тривалість госпіталізації; лікувальні і діагностичні маніпуляції (ендотрахеальна інтубація, фібробронхоскопія, трахеостомія, назогастральне зондування, проведення ШВЛ, тривалість і складність оперативного втручання, медикаментозна терапія).

Ризик розвитку НП зростає після перенесеного *оперативного втручання*. Особливо це актуально для пацієнтів, яким проводили операції на органах грудної клітки або черевної порожнини, для яких характерні післяопераційний біль, розвиток ателектазів, порушення мукоциліарного кліренсу. При цьому відносно прості маніпуляції/підходи істотно зменшують ризик розвитку НП:

- адекватне знеболювання;
- регулярна фізіотерапія (масаж, постуральний дренаж, дихальна гімнастика);
- стимулювання кашлю в пацієнтів без ШВЛ;
- рання (за можливості) активація пацієнтів;
- прийом їжі в напівсидячому положенні.

Фібробронхоскопія є самостійним чинником ризику розвитку НП у пацієнтів, що знаходяться на ШВЛ. В деякій мірі це може бути пов'язане з тим, що просуваючи через ротоглотку бронхоскоп сприяє колонізації нижніх відділів дихальних шляхів потенційно патогенними бактеріями. Просування бронхоскопа сприяє також зсуву бактерій, які локалізуються на біоплівках, що вистилають слизову оболонку бронхів. Крім цього, нерідко великий об'єм рідини, що вводять через бронхоскоп, утруднює кліренс бактерій з нижніх відділів дихальних шляхів. І хоча зв'язок між цією лікарською маніпуляцією та колонізацією дихальних шляхів не є безумовним, проте, пропонується стриманий підхід до застосування фібробронхоскопії в пацієнтів, що знаходяться на ШВЛ.

Штучна вентиляція легень

Найвні численні докази 6–21-разового зростання ризику розвитку НП у пацієнтів, що знаходяться на ШВЛ, так само як і зв'язку між частотою НП і тривалістю механічної вентиляції. Перебування ендотрахеальної трубки в дихальних шляхах пацієнта порушує багато місцевих захисних механізмів, а саме цілісність епітелію трахеї; утрудняє чи цілком виключає виділення бронхіального секрету за допомогою мукоциліарного кліренсу і кашлю. Ендотрахеальна трубка являє собою своєрідну пастку для секрету трахеї, що локалізується вище манжети. Це може призвести до колонізації ротоглотки нозокоміальними бактеріями і контамінувати секрет, який просочується між роздутою манжеткою та стінкою трахеї і проникає в нижні відділи дихальних шляхів.

На поверхні інтубаційної трубки часто утворюються біоплівки, які підсилюють акумуляцію бактерій і виробляють фактори, що знижують ефективність антибактеріальної терапії. Це відбувається внаслідок того, що в біоплівках більш низька напруга кисню і менший вміст заліза, що припускає анаеробний ріст бактерій і меншу швидкість ділення клітин. Унаслідок цього знижується активність β -лактамів, (оскільки ці антибіотики найбільш активні у відношенні клітин, що діляться) та аміноглікозидів (оскільки ці антибіотики активні у відношенні аеробних бактерій).

Уведення ендотрахеальних трубок і шлункових зондів через рот є більш кращим у порівнянні з введенням через ніс унаслідок зниження ризику розвитку нозокоміального синусита і, можливо, НП.

До зниження ймовірності аспірації бактерій з ротоглотки призводить обмеження використання седативних препаратів, що пригнічують кашльовий рефлекс, а також підтримка тиску в манжеті ендотрахеальної трубки вище 20 мм водяного стовпа.

Варто враховувати і можливість контамінації зволожувача в контурі апарата ШВЛ, в результаті чого пацієнт вдихає мікробний аерозоль. Джерелами бактерій є поверхня шкіри самого пацієнта, руки лікаря і медичної сестри, медичне устаткування та ін.

Аспірація, положення пацієнта та ентеральне харчування

Положення пацієнта на спині також може сприяти аспірації, ймовірність якої в значній мірі можливо знизити шляхом переміщення пацієнта в напівлежаче положення. Результати рандомізованого дослідження показали 3-разове зниження частоти НП у пацієнтів ВРІТ, що приймали ліки в напівлежачому положенні (під кутом 45°) у порівнянні з положенням на спині (під кутом 0°). Слід зазначити прямий взаємозв'язок частоти розвитку інфекцій у пацієнтів в положенні на спині з початком ентерального харчування. Ймовірніше за все, це зв'язано зі збільшенням ризику аспірації вмісту шлунка.

Застосування окремих класів лікарських засобів супроводжується збільшенням ризику розвитку НП. Так, седативні препарати збільшують ризик аспірації, знижують кашльовий рефлекс, чим сприяють «застою» бронхіального секрету. Найбільш це виражено у осіб літнього віку та у пацієнтів з дисфагією. Застосування антацидів і блокаторів H_2 -рецепторів, які призначаються з метою профілактики стресових виразок і шлунково-кишкових кровотеч, за рахунок підвищення рН вмісту шлунка, що сприяє тим самим бактеріальній колонізації його слизової оболонки. Застосування сукральфату зменшує ризик розвитку НП.

ДІАГНОСТИКА

Незважаючи на відомі обмеження, клінічне обстеження залишається «відправною точкою»

діагностики НП. Дані інших методів дослідження (у тому числі й інвазивних) лише інтерпретують з урахуванням клінічної картини НП.

Для клінічної картини НП характерна поява «нових» інфільтративних змін на рентгенограмі органів грудної клітки в поєднанні з такими ознаками інфекційного захворювання, як лихоманка, виділення гнійного мокротиння та/або лейкоцитоз.

В зв'язку з цим до числа формалізованих **діагностичних критеріїв НП** відносять:

появу на рентгенограмі «нових» вогнищевих інфільтративних змін у легенях дві з приведених нижче ознак:

- 1) лихоманка $>39,3^\circ\text{C}$;
- 2) бронхіальна гіперсекреція;
- 3) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 240$ (PaO_2 — парціальний тиск кисню в артеріальній крові, мм рт.ст.; FiO_2 — фракція кисню у вдихнутому повітрі, %)
- 4) кашель, тахіпное, локальна крепітація, вологі хрипи, бронхіальне дихання;
- 5) лейкопенія ($< 4,0 \times 10^9/\text{л}$) чи лейкоцитоз ($> 12,0 \times 10^9/\text{л}$), палочкоядерний зсув ($> 10\%$);
- 6) гнійне мокротиння/бронхіальний секрет (> 25 поліморфноядерних лейкоцитів в полі зору при мікроскопії з малим збільшенням — $\times 100$).

Однак на практиці наведені клінічні, лабораторні і рентгенологічні критерії діагностики НП виявляються не завжди надійними, особливо у пацієнтів, що знаходяться на ШВЛ. Подібні прояви мають: тромбоемболія гілок легеневої артерії з розвитком інфаркту легені, ателектаз легені, медикаментозна реакція, легенева кровотеча, гострий респіраторний дистрес-синдром та ін. Зазначені критерії можуть виявитися занадто «розпливчастими» і у пацієнтів із супутніми серцево-судинними чи бронхолегеневими захворюваннями. Так, клінічний діагноз НП у 10–29 % випадків не знаходить підтвердження при аутопсії; з іншого боку, виявлена на аутопсії НП була нерозпізнана за даними прижиттєвого клініко-рентгенологічного обстеження в 20–40 % випадків.

З огляду на вищенаведене, незалежно від клінічної ситуації, наявності даних відповідних інвазивних методів дослідження, при підозрі на НП усім пацієнтам необхідно проводити обстеження за наступною схемою:

Вивчення анамнезу захворювання з метою виявлення специфічних клінічних ситуацій, які визначають ймовірну етіологічну роль відповідних збудників НП з урахуванням даних локального мікробіологічного моніторингу з визначенням рівня антибіотикорезистентності збудників нозокоміальної інфекції.

Клінічне обстеження

Клінічна діагностика НП спрямована на виявлення загальних (слабкість, адинамія, зниження апетиту, лихоманка) та локальних респіраторних (кашель, виділення мокротиння, задишка, біль у грудях) симптомів, а також фізикальних даних

(притуплення або тупий перкуторний звук, ослаблене або жорстке бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітації). Вираженість цих ознак залежить від стану пацієнта на початку захворювання, тяжкості перебігу захворювання, об'єму та локалізації ураження легеневої паренхіми, віку, наявності супутніх захворювань. Весь цей симптомокомплекс не є специфічним для пневмонії, але достатній для встановлення попереднього клінічного діагнозу. Однак приблизно в 20 % хворих об'єктивні ознаки НП можуть відрізнитись від типових або ж бути відсутніми.

В осіб старших вікових груп, хворих на гостре порушення мозкового кровообігу та/або при неадекватній «імунній» відповіді в картині захворювання на передній план можуть виступати сплутаність свідомості, загострення/декомпенсація супутніх захворювань, відсутність лихоманки.

Скудність симптоматики НП має місце у осіб в післяопераційному періоді. Основними клінічними проявами легеневого ускладнення нерідко бувають лихоманка, яка не пов'язана з місцевим процесом у післяопераційній рані, загальна інтоксикація, задишка, тахікардія.

Рентгенологічне обстеження.

Усім пацієнтам з підозрою на НП необхідно зробити рентгенографію органів грудної клітки в двох проекціях (задньопередній та боковій) з метою підвищення інформативності цього методу обстеження. Цінність цього дослідження полягає не тільки в самому факті візуалізації пневмонічної інфільтрації, тобто у верифікації діагнозу пневмонії (як правило, за наявності відповідних клінічних ознак), оцінці динаміки патологічного процесу та повноти одужання, а також у можливості проведення диференціальної діагностики з іншими захворюваннями. Ступінь вираженості рентгенологічних змін (поширеність інфільтрації, наявність або відсутність плеврального випоту, порожнини розпаду) відповідає ступеню тяжкості перебігу захворювання і може бути критерієм при виборі антибактеріальної терапії.

Проведення додаткових рентгенологічних досліджень (рентгеномографії, комп'ютерної томографії) доцільне для диференціальної діагностики при ураженнях верхніх часток легень, лімфатичних вузлів, середостіння, при зменшенні об'єму частки легені, у разі можливого абсцедування, а також за неефективності попередньої антибактеріальної терапії.

Лабораторне обстеження

Дані клінічного аналізу крові не дозволяють визначити потенційного збудника пневмонії. Однак лейкоцитоз вище $10\text{--}12 \times 10^9/\text{л}$ та зсув лейкоцитарної формули вліво (паличкоядерних нейтрофілів більш 6 %) свідчать про високу ймовірність бактеріальної інфекції, а лейкопенія

нижче $3 \times 10^9/\text{л}$ або лейкоцитоз вище $25 \times 10^9/\text{л}$ є несприятливими прогностичними ознаками НП.

Біохімічні аналізи крові (функціональні печінкові, ниркові тести, глікемія та ін.) не надають специфічної інформації, однак за наявності відхилень від нормальних значень свідчать про ураження ряду органів/систем, що має певне клінічне та прогностичне значення.

У хворих з ознаками дихальної недостатності, що зумовлена поширеною пневмонічною інфільтрацією, масивним плевральним випотом, розвитком пневмонії на тлі хронічних обструктивних захворювань легень необхідно визначати **насиченість крові киснем** або **гази артеріальної крові**. Гіпоксемія — SaO_2 менше 90 % або PaO_2 нижче 60 мм рт. ст. (при диханні кімнатним повітрям) — є прогностично несприятливою ознакою і свідчить про необхідність лікування хворого в умовах ВРІТ. Поширена практика дослідження газів у капілярній крові має відносну діагностичну цінність, недостатню відтворюваність і часто не відповідає змінам газів артеріальної крові.

За наявності на латерограмі плеврального випоту (з товщиною шару рідини більш 1 см, що вільно зміщується), для виключення емпієми плеври слід проводити діагностичний торакоцентез. **Дослідження плевральної рідини** повинне включати визначення кількості лейкоцитів та лейкоцитарної формули, рН, вмісту білка, глюкози, активності лактатдегідрогенази, пофарбування мазків за Грамом та на кислотостійкі бактерії, проведення засівів на виявлення аеробів, анаеробів та *M. tuberculosis*.

Серологічні дослідження крові мають обмежену діагностичну цінність і, як правило, при обстеженні пацієнтів з підозрою на НП не використовуються. Дані дослідження мають більш епідеміологічне значення, хоча в ряді випадків можуть виявитися корисними в ретроспективній діагностиці, наприклад, легіонельозної інфекції.

В даний час наявні комерційні тест-системи для визначення антигенів *S. pneumoniae* і *L. pneumophila* у сечі. Ці тести, з огляду на швидкість їхнього виконання, дозволяють у ряді випадків вибрати адекватну стартову антимікробну терапію чи пояснити епідеміологічні взаємозв'язки. Тести мають високу специфічність, однак через їх відносно низьку чутливість навіть за негативного результату і неможливості клінічно виключити легіонельозну етіологію НП варто додатково проводити культуральне, а при необхідності — молекулярно-генетичне дослідження.

Мікробіологічна діагностика

Мікробіологічну діагностику НП доцільно проводити якнайшвидше після встановлення клінічного діагнозу. Матеріал для дослідження бажано забирати до початку антибактеріальної терапії. Однак, незважаючи на труднощі проведення мікробіологічного дослідження в повному обсязі, не слід зволікати з призначенням антибіотикотерапії.

Якщо антимікробна терапія вже проводиться, то вона не повинна змінюватися протягом 72 год перед забором матеріалу. Також недоцільно тимчасово припиняти терапію для проведення діагностичних досліджень.

Мікробіологічному дослідженню обов'язково підлягають кров хворого (для одержання гемокультури), а також патологічний матеріал, отриманий з вогнища інфекції, тобто з дистальних відділів бронхіального дерева й альвеол.

На думку більшості авторів, діагностична цінність матеріалу залежить від способу його одержання. Найменшу діагностичну значимість мають результати дослідження транстрахеального аспірату, мазків, отриманих з інтубаційних трубок, зіву, через трахеостому. Далі, у порядку зростання діагностичної цінності, слідує мокротиння, отримане при глибокому відкашлюванні; рідина бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) і вміст, отриманий при бронхоскопії з використанням «захищених» щіток.

Діагностично значущі концентрації потенційного патогена в досліджуваному матеріалі наведені в таблиці 1.

Таблиця 1
Діагностично значущі концентрації потенційного патогена в досліджуваному матеріалі хворих на НП

Вид матеріалу	Рівень концентрації патогена, (КУО/мл)
Мокротиння	$>10^5$
Матеріал, отриманий при БАЛ	$\geq 10^4$
Матеріал, отриманий за допомогою "захищених" щіток	$\geq 10^3$

Дослідження гемокультури є обов'язковим при обмеженні пацієнта з підозрою на НП. За можливості до початку антибактеріальної терапії варто зробити засіви венозної крові (проводиться забір 2 зразків крові з 2 різних вен). При заборі крові слід дотримуватися класичних правил асептики й обробляти місце забору 70 % етиловим спиртом, потім 1–2 % розчином йоду. У дорослих пацієнтів необхідно забирати не менш 20 мл крові на кожен зразок, так як це істотно підвищує частоту виявлення збудників інфекції. Дослідження гемокультури має істотне діагностичне і прогностичне значення. У пацієнтів з позитивною гемокультурою зростає ймовірність ускладненого перебігу НП. Нажаль, чутливість цього методу не перевищує 10–25 %, а специфічність обмежується великою ймовірністю того, що в госпіталізованих пацієнтів (особливо тяжкохворих) можуть мати місце численні джерела бактеріємії. Відповідно, мікроорганізми, виділені з крові, можуть розглядатися як збудники НП лише в тих випадках, якщо їх знаходять і при дослідженні зразків з нижніх відділів дихальних шляхів.

Мікробіологічне дослідження мокротиння (бактеріоскопія пофарбованих за Грамом мазків, посів) продовжує залишатися найбільш часто використовуваним методом для діагностики пневмонії, однак, його діагностична цінність в плані виявлення можливої етіології захворювання у пацієнтів з підозрою на НП істотно обмежена. Це пов'язано з дуже низкою (0–30 %) специфічністю цього методу, що пояснюється контамінацією зразків мокротиння мікрофлорою, що звично колонізує ротоглотку/верхні дихальні шляхи в госпіталізованих пацієнтів.

В даний час основне призначення культурального дослідження мокротиння — виявлення стійких до антибіотиків штамів ймовірних збудників НП.

Підвищити інформативність цього методу дослідження і уникнути ряду помилок можливо при суворому дотриманні правил збору мокротиння і проведенні його макро- і мікроскопічної оцінки перед засівом на поживні середовища.

Правила збору і транспортування мокротиння:

- мокротиння збирають ранком, натще, до прийому їжі (до початку антибактеріальної терапії збір може здійснюватися в будь-який час)
- перед збором мокротиння ретельно прополоскати рот кип'яченою водою
- пацієнта доцільно проінструктувати про необхідність одержання вмісту нижніх відділів дихальних шляхів, а не вмісту рото- чи носоглотки. Для мікробіологічного дослідження найбільше підходить мокротиння, виділене після інтенсивного кашлю. Якщо мокротиння не виділяється, то кашель провокують інгаляцією розпиленого ультразвуком сольового розчину
- збір мокротиння необхідно здійснювати в стерильні контейнери.
- проби мокротиння можна зберігати при кімнатній температурі не більш 2 год.

Бактеріологічне дослідження проводять після оцінки матеріалу пофарбованого за Грамом за умови наявності в мазку більш 25 лейкоцитів і менш 10 епітеліальних клітин при малому збільшенні ($\times 100$). В іншому випадку проба відображає вміст ротової порожнини. Виявлення в мазку значної кількості грампозитивних чи грамнегативних мікроорганізмів з типовою морфологією може служити орієнтиром для емпіричної терапії.

У інтубованих пацієнтів з підозрою на НП найбільш доступним способом одержання матеріалу для мікробіологічного дослідження є **ендотрахеальна аспірація** (ЕТА). Подібно дослідженню мокротиння в неінтубованих пацієнтів, дослідження матеріалу ЕТА має обмежену діагностичну цінність — за чутливості, що досягає 82–88 %, специфічність — не перевищує 27–33 %. У цьому зв'язку основне значення мікробіологічного дослідження ендотрахеальних аспіратів складається у виключенні невизначених мікроорганізмів (у випадку негативних результатів

дослідження) з переліку ймовірних збудників НП. Так, відсутність у матеріалі *Pseudomonas spp.* вказує на вкрай низьку ймовірність синьогнійної етіології захворювання. При кількісній оцінці, діагностично значущими є титри мікробних тіл $\geq 10^5$ КУО/мл. У випадках перевищення зазначених граничних значень мікробного обсеменіння значно зростає специфічність дослідження (до 95 %), але одночасно істотно знижується його чутливість — до 43 %.

Роль інвазивних діагностичних методів при обстеженні пацієнтів із клінічно передбачуваною НП залишається суперечливим. Найбільш інформативними з них є «захищена» браш-біопсія слизової бронхів. Даний метод полягає у використанні «захищеного» катетера-щітки, що висувається приблизно на 3 см з кінця бронхоскопа в потрібний субсегментарний відділ бронхіального дерева. Якщо при цьому візуалізується гнійний секрет, то щітка повертається в ньому кілька разів; після забору матеріалу щітка втягується у внутрішню канюлю, остання — у зовнішню, після чого катетер витягується з внутрішнього каналу фібробронхоскопа. Після очищення канюлі 70 % розчином етилового спирту вона відрізається стерильними ножицями, поміщується у флакон, який містить 1 мл транспортного середовища, і максимально швидко доставляється в мікробіологічну лабораторію. Діагностично значущим рівнем мікробного обсеменіння, що розділяє «колонізацію» і «інфекцію», є титр мікробних тіл $\geq 10^3$ КУО/мл. При цьому чутливість і специфічність «захищеної» браш-біопсії досягають 82 % і 89 % відповідно. Нажаль, відтворюваність цього методу в того ж самого хворого невисока. Ще одна обставина, що обмежує діагностичну цінність «захищеної» браш-біопсії — зниження числа мікробних тіл у випадках попередньої антибактеріальної терапії.

На відміну від «захищеної» браш-біопсії при дослідженні зразка, отриманого при проведенні **бронхоальвеолярного лаважа** (БАЛ), можна судити про мікробне обсеменіння величезної кількості альвеол (10^6). Чутливість і специфічність дослідження зразка БАЛ при титрі мікробних тіл $>10^4$ КУО/мл досягають 91 % і 100 % відповідно.

Очевидно, що роль і місце неінвазивних і інвазивних («захищена» браш-біопсія, БАЛ) діагностичних методів при обстеженні пацієнтів з підозрою на НП повинні визначатися з урахуванням клінічної доцільності та можливості їх застосування і наявності. При цьому варто мати на увазі, що впровадження мікробіологічної діагностики з метою мінімізувати частоту несправжньо-позитивних випадків НП не дає очікуваного результату у випадках високої ймовірності діагнозу захворювання з клініко-рентгенологічних позицій. «Кінцевою межею», що визначає діагностичну цінність неінвазивних і інвазивних методів дослідження є результати

лікування. Однак, і дотепер не отримані докази, які б свідчили про поліпшення кінцевого результату у хворих на НП при проведенні «агресивної» діагностичної тактики.

АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ

Діагноз НП — безумовне показання для застосування антибіотиків, які є основою лікування у таких хворих. Антибактеріальне лікування необхідно починати одразу після встановлення діагнозу. Абсолютно неприйнятне є зволання з терміновим призначенням антибіотиків **тяжким хворим** через відсутність результатів бактеріоскопії і засіву мокротиння, оскільки **затримка введення першої дози антибіотика на 8 год і більше зумовлює значне підвищення летальності** серед таких хворих.

Найважливішим фактором підвищення виживання хворих на НП є своєчасне й адекватне призначення антибіотиків.

Критерієм адекватності антибіотикотерапії є активність застосовуваного(их) антибіотика(ів) у відношенні до усіх ймовірних та/або виявлених мікроорганізмів (за винятком *P. aeruginosa*, у відношенні до якої повинні бути активними не менше двох антибіотиків).

Антибактеріальні препарати для лікування хворих на НП

Пеніциліни

В даний час в групі пеніцилінів немає препаратів, що мають достатню активність проти основних збудників НП. Антистафілококові пеніциліни (наприклад, оксацилін) мають природну клінічно значущу активність тільки у відношенні до *Staphylococcus spp.*, а останні в багатьох ВРІТ часто є стійкими до них.

Інгібіторозахищені амінопеніциліни

Із групи інгібіторозахищених амінопеніцилінів застосовують амоксицилін/клавуланат й ампіцилін/сульбактама, ці препарати активні проти *S. pneumoniae*, MSSA і ентеробактерій, що продукують β -лактамази широкого спектру (BSBL). Крім цього, вони активні і проти анаеробів, що варто враховувати в тих випадках, коли не можна виключити аспіраційний синдром.

Мікробіологічною цінністю ампіцилін/сульбактама є його активність проти *Acinetobacter spp.*, що обумовлено власною активністю сульбактаму. Широко використовуваний за кордоном препарат піперацилін/тазобактам має високу природну активність щодо *P. aeruginosa*, однак, в Україні він не зареєстрований.

Мікробіологічні обмеження

Не діють на MRSA, *P. aeruginosa*, *Legionella spp.* і інші атипичні збудники. Мають *in vitro* активність у відношенні грамнегативних бактерій, що продукують β -лактамази розширеного спектру (ESBL), однак достовірних даних про їх клінічну ефективність немає.

Цефалоспори́ни

З цефалоспори́нів при лікуванні хворих на НП використовують тільки препарати III–IV покоління, які, з практичної точки зору, розподіляють на 2 підгрупи в залежності від наявності чи відсутності антисиньогнійної активності. На відміну від цефтазидима, цефоперазона і цефепіма цефотаксим і цефтриаксон такої активності не мають. За вираженістю антисиньогнійної активності препарати можна розташувати в такій послідовності: цефоперазон < цефтазидим < цефепім. До переваг останнього варто віднести його більш високу активність у відношенні до *Staphylococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Morganella spp.* і *Serratia spp.* у порівнянні з цефалоспори́нами III покоління, що варто брати до уваги в стаціонарах з наявності цих збудників.

Інгібі́торозахи́щені цефалоспори́ни

Дана група представлена тільки одним препаратом — цефоперазоном/сульбактамом, що має більш широкий спектр активності, ніж цефоперазон і інші цефалоспори́ни. *In vitro* він діє на багато ESBL-продукуючих мікроорганізмів, анаероби, *Acinetobacter spp.* (за рахунок сульбактама).

Мікробіологі́чні обме́ження

Не діють на MRSA, на грамнегативні бактерії, які продукують ESBL. Більшу активність *in vitro* у відношенні до ESBL-продукуючих мікроорганізмів має цефепім, однак клінічне значення цього феномена залишається нез'ясованим. Крім того, вони неактивні проти *Legionella spp.* і атипичних збудників.

Карба́пеними

В Україні при лікуванні хворих на НП з препаратів даної групи використовуються іміпенем і меропенем. З практичної точки зору, найважливіше значення має активність цих препаратів у відношенні ESBL-продукуючих мікроорганізмів. Крім того, вони активні у відношенні *P. aeruginosa* й анаеробів. Їх не доцільно застосовувати разом з іншими в-лактамами, але можна комбінувати з фторхінолонами, амікацином, лінезолідом.

Мікробіологі́чні обме́ження

Не діють на MRSA, *Legionella spp.* та атипичні збудники.

Аміноглі́кози́ди

Останнім часом значення аміноглікозидів знизилося не тільки через зростання рівня резистентності даних мікроорганізмів, а також появи даних метааналізу ряду досліджень про те, що вони не підвищують ефективність терапії. Крім того, аміноглікози́ди досить складно дозувати (з урахуванням належної маси тіла, функції нирок та ін.), потрібно проведення лікарського моніторингу, який досить коштовний і недоступний більшості клініко-діагностичних лабораторій. З фармакокінетичної точки зору варто пам'ятати, що всю

добову дозу аміноглікозидів можна вводити одноразово внутрішньовенно крапельно.

Фторхіноло́ни

Серед препаратів цієї групи частіше застосовують ципрофлоксацин і левофлоксацин, які мають високу активність проти *Staphylococcus spp.* (за винятком MRSA), *P. aeruginosa*, *Legionella spp.*, причому левофлоксацин більш активний, ніж ципрофлоксацин, у відношенні *S. pneumoniae*, *Chlamidia spp.* і *Mycoplasma spp.*

Макролі́ди

Значення цих препаратів при лікуванні НП невелике — їх використовують у якості одного з компонентів комбінованої терапії тільки у випадку доведеної «атипової» етіології. Однак доцільність їх застосування як препаратів емпіричної терапії зменшується внаслідок наявності фторхінолонів, що перекривають і «атипові» і «типичні» збудники.

Глікопепти́ди

Незважаючи на практично повну відсутність в Україні резистентності мікроорганізмів до Ванкоміцину, останнім часом частота його застосування зменшилася внаслідок фармакокінетичних особливостей і, зокрема, недостатнім проникнення у секрет дихальних шляхів. Однак, ванкоміцин має доведену ефективність у відношенні до MRSA.

Оксазо́лідо́ни

У клінічній практиці, в даний час, із групи оксазолідино́нів використовують лінезолід, основне клінічне значення якого полягає в активності у відношенні до полірезистентних грам-позитивних мікроорганізмів, включаючи MRSA і ванкоміци́нрезистентні *Enterococcus spp.* (VRE). Перевагою цього препарату є наявність парентеральної і пероральної лікарських форм, причому біодоступність останньої складає близько 100 %.

Препарати інших груп

З інших β-лактамі́в застосовують *азтреонам*, що має активність тільки проти грамнегативних бактерій, включаючи *P. aeruginosa*. З клінічної точки зору варто пам'ятати, що як пеніцилі́ни, так і цефалоспори́ни, він руйнується ESBL.

Основне значення *ко-тримоксазолу* полягає в його активності у відношенні до такого збудника як *S. maltophilia*, що є природно стійким до різних антимікробних препаратів, включаючи карбапеніми. Крім цього, даний препарат іноді активний у відношенні до MRSA, але його призначення у випадку інфекції, викликаної цим збудником, можливо тільки у разі доведеної чутливості.

Основні антимікробні засоби, які використовують при лікуванні хворих на НП, наведені в таблиці 2.

Принципи антибіотикотерапії

При виборі і проведенні антибіотикотерапії, відповідно до офіційних і погоджених рекоменда-

Таблиця 2

Основні антимікробні засоби, які використовують при лікуванні дорослих хворих на НП

Препарат	Шлях введення	Доза та кратність введення
Інгібіторозахищені амінопеніциліни		
Амоксицилін/ клавуланова кислота	В/в, всередину	1,2 г з інтервалом 8-12 год 0,625 г з інтервалом 8-12 год
Ампіцилін/сульбактам	В/в, в/м	1,5-3 г з інтервалом 6-8 год
Цефалоспорины III покоління		
Цефоперазон	В/в, в/м	1–2 г з інтервалом 8-12 год
Цефотаксим	В/в, в/м	1–2 г з інтервалом 8-12 год
Цефтриаксон	В/в, в/м	1–2 г з інтервалом 24 год
Цефтазидим	В/в, в/м	2 г з інтервалом 8 год
Цефалоспорины IV покоління		
Цефепім	В/в	2 г з інтервалом 12 год
Цефпіром	В/в	2 г з інтервалом 12 год
Карбапенеми		
Меропенем	В/в, в/м	1 г з інтервалом 8 год
Іміпенем/целастатин	В/в	0,5 г з інтервалом 6 год
Монобактами		
Азтреонам	В/в, в/м	2 г з інтервалом 8 год
Аміноглікозиди		
Гентаміцин	В/в	3–5 мг/кг з інтервалом 24 год
Тобраміцин	В/в	5 мг/кг з інтервалом 24 год
Нетилміцин	В/в	4–6 мг/кг з інтервалом 24 год
Амікацин	В/в	15 мг/кг з інтервалом 24 год
Макроліди		
Кларитроміцин	В/В, всередину	0,5 г з інтервалом 12 год
Спіраміцин	В/в, всередину	1 500 000–3 000 000 МО з інтервалом 8-12 год
Еритроміцин	В/в, всередину	0,5 г з інтервалом 6 год
Фторхінолони II покоління		
Ципрофлоксацин	В/в, всередину	0,4 г з інтервалом 12 год; 0,5 г з інтервалом 12 год
Офлоксацин	В/в, всередину	0,4 г з інтервалом 12 год
Фторхінолони III покоління		
Левовфлоксацин	В/в, всередину	0,5 г з інтервалом 12-24 год
Фторхінолони IV покоління		
Моксифлоксацин	В/В, всередину	0,4 г з інтервалом 24 год
Препарати інших груп		
Ванкоміцин	В/в	1 г з інтервалом 12 год
Рифампіцин	В/в, Всередину	0,5 г з інтервалом 12 год; 0,6–0,9 г з інтервалом 24 год
Кліндаміцин	В/в, в/м, всередину	0,45–0,6 г з інтервалом 6-8 год

цій, зокрема Американського Торакального Товариства, необхідно враховувати наступні моменти:

- чим тяжчий перебіг нозокоміальної інфекції, тим більш широкий і тяжкопрогнозований спектр патогенів;
- чим триваліший період перебування хворого в лікарні і у ВРІТ, тим частіше зустрічається полімікробна інфекція і тим більша ймовірність наявності мультирезистентності патогенів.

В даний час в антибіотикотерапії нозокоміальних інфекцій існує два основних принципи: ескаляції і деескаляції.

Принцип **ескаляції** («збільшення») передбачає вибір для початкової терапії антибактеріальних препаратів вузького спектра дії, з наступним розширенням спектра охоплення мікрофлори у випадку неефективності проведеної терапії. Режим ескаляції, очевидно, ефективний при інфек-

ціях, які не загрожують життю хворого, коли можна дочекатися результатів посіву і проводити «цілеспрямовану» терапію.

Принцип **деескаляції** («зниження») застосовують за наявності інфекції, що загрожує життю хворого, коли починають лікування («стартова терапія») з одного чи більше антибіотиків широкого спектра, а після ідентифікації збудника і визначення чутливості вирішують питання про можливу зміну антибіотика на препарат з більш вузьким спектром дії. Режим деескаляції поєднує у собі сильну антибактеріальну дію і високу вартість, тому, при виборі цього режиму, необхідно бути впевненим у вірності встановлення діагнозу НП. Якщо антибіотик(и) широкого спектра застосовуються, коли у хворих ще не розвилася НП, то це може призводити до селекції полірезистентних штамів мікроорганізмів, а в наступному — до збільшення ризику розвитку

украї тяжкої нозокоміальної інфекції, в тому числі НП або ВАП.

З практичних міркувань розрізняють **емпіричну терапію** (якщо не визначено етіологію захворювання) і **терапію хворих на НП із встановленою етіологією**. Оскільки на даний час не існує ефективних методів етіологічної експрес-діагностики НП, в реальних умовах початкова етіотропна терапія практично завжди є емпіричною.

Емпірична антибіотикотерапія хворих на НП

Найбільш виправданим підходом до емпіричної антибіотикотерапії хворих на НП є лікування в залежності від термінів виникнення пневмонії («ранні», «пізні»), тяжкість перебігу захворювання (нетяжкий, тяжкий) та наявність «модифікуючих» факторів ризику інфікування певними мікроорганізмами (табл. 3).

Хворим на «ранню» та «пізню» НП з нетяжким перебігом без наявності модифікуючих факторів або хворим на «ранню» НП з тяжким перебігом, за звичай, призначають монотерапію цефалоспорином III покоління, якому не притаманна активність проти *P. aeruginosa* (цефотаксимом, цефтриаксоном), або захищеним β-лактамом (ампіцилін/сульбактам, амоксицилін/клавуланова кислота). Якщо найбільш ймовірним збудником є *Enterobacter spp.* (наприклад, *E. cloacae* чи *E. pantoea*), то цефалоспорин III покоління варто поєднати з аміноглікозидом через можливість вироблення β-лактамаз розширеного спектра дії. Якщо у хворого є алергія до пеніциліну, а збудник, що передбачається, не є *S. pneumoniae*, то можна призначити фторхінолон II покоління (ципрофлоксацин, пефлоксацин). Діапазон дії проти грампозитивних мікроорганізмів може бути розширений призначенням фторхінолону III–IV покоління (левофлоксацин, моксифлоксацин). Хворим з алергією до пеніциліну можна також призначити комбінацію кліндаміцину із азтреонамом, яка має аналогічний спектр антимікробної дії. Має сенс призначити хворим внутрішньовенне вве-

дення антибіотиків навіть за нетяжкого перебігу захворювання, однак у належно реагуючих на лікування хворих можливий ранній перехід на пероральний прийом препаратів.

У хворих на «ранню» та «пізню» НП з нетяжким перебігом з наявністю модифікуючих факторів ризику можлива присутність крім основних деяких додаткових збудників НП. Тому таким хворим варто призначати комбіноване антибактеріальне лікування — препарати, які активні у відношенні до основних збудників НП, у поєднанні з іншими антибіотиками, що активні проти патогенів, ймовірність яких в етіології захворювання зросла із-за наявності специфічних факторів ризику. Наприклад, кліндаміцин чи метронідазол активні у відношенні до анаеробних мікроорганізмів, тому можуть бути додані до основних антибіотиків у разі підтвердження або підозри випадку масивної аспірації. Однак у деяких хворих може бути ефективним застосування лише одного препарату — захищеного амінопеніциліну. Хворим на НП, які мають значний ризик інфікування *S. aureus*, слід додатково призначити терапію ванкомицином доти, поки не буде виключена наявність метицилінорезистентного *S. aureus* (MRSA). До лікування хворих, які можливо інфіковані *Legionella spp.*, необхідно додати макроліди (еритроміцин) та/або ріфампіцин. За наявності численних факторів ризику, особливо якщо хворий тривалий час знаходиться в стаціонарі (особливо в ОРИТ), до розвитку НП одержував антибіотики (навіть з приводу нереспіраторних захворювань), то ймовірно інфікування такого пацієнта високорезистентними грамнегативними бактеріями, у тому числі *P. aeruginosa* та *Acinetobacter spp.* У такому випадку, навіть у разі нетяжкого перебігу НП, варто здійснювати лікування за відповідними схемами, що наведені нижче.

Якщо у хворого **«рання» НП з тяжким перебігом з наявністю модифікуючих факторів ризику або «пізня» НП з тяжким перебігом**, лікування повинно

Таблиця 3

Емпірична антибактеріальна терапія хворих на НП

Група хворих	Ймовірний збудник	Препарати вибору
«Рання» та «пізня» НП з нетяжким перебігом без наявності модифікуючих факторів або «рання» НП з тяжким перебігом	Основні збудники НП: <i>Enterobacter spp.</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i>	Парентеральне (в/м, в/в) застосування базових антибіотиків: цефалоспорин III покоління (не активний у відношенні синьогнійної палички) або захищений амінопеніцилін. За наявності алергії до β-лактамінів: фторхінолон II–IV покоління або кліндаміцин + азтреонам
«Рання» та «пізня» НП з нетяжким перебігом з наявністю модифікуючих факторів	Основні збудники НП + анаероби, <i>S. aureus</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Базові антибіотики + Кліндаміцин Ванкомицин Макролід +/- ріфампіцин Як за тяжкому перебігу НП
«Рання» НП з тяжким перебігом та наявністю модифікуючих факторів або «пізня» НП з тяжким перебігом	Основні збудники НП + <i>P. aeruginosa</i> та <i>Acinetobacter spp.</i>	β-лактамі, активний у відношенні синьогнійної палички + фторхінолон або аміноглікозид Карбапенем

бути спрямоване як проти основних мікроорганізмів, так і проти найбільш резистентних і вірулентних грамнегативних бактерій — *Acinetobacter spp.* і *P. aeruginosa*. Для цього призначають інтенсивну комбіновану антибактеріальну терапію. Препаратами, активними у відношенні до *P. aeruginosa*, є деякі пеніциліни (піперацилін, азлоцилін, мезлоцилін), цефалоспорины III покоління (цефтазидим, цефоперазон), монобактами (азтреонам), карбапенемами (іміпенем/циластатин, меропенем), аміноглікозидами, фторхінолонами (ципрофлоксацин). Можливі різні варіанти поєднання препаратів, активних у відношенні *P. aeruginosa*. При використанні β-лактамного антибіотика з аміноглікозидом *in vitro* досягається синергізм дії проти *P. aeruginosa*, однак можливість синергічної дії *in vivo* викликає сумнів через недостатнього проникнення та ймовірну інактивацію аміноглікозидів у кислому середовищі легеневої тканини. Другий варіант — застосування двох β-лактамних антибіотиків, але таке сполучення не дозволяє досягти синергізму дії; до того ж існує можливість антагонізму між цими двома препаратами, а також індукції β-лактамаз, що можуть інактивувати одночасно обидва препарати. Використання β-лактамного антибіотика в комбінації з фторхінолоном (ципрофлоксацином) може забезпечити аддитивну чи, можливо, навіть синергічну дію проти збудників, крім того фторхінолони досить добре проникають в паренхіму легень і мають меншу потенційну токсичність в порівнянні з аміноглікозидами.

Антибактеріальна терапія хворих на НП встановленої етіології

Антибактеріальні препарати для лікування хворих на НП встановленої етіології наведені в таблиці 4. Перелік препаратів, які мають підтверджену клінічну ефективність при лікуванні хворих з НП встановленої етіології, не слід обмежувати наведеними в цій таблиці. Відбір нових препаратів для їх використання в якості засобів вибору має ґрунтуватися на експертній оцінці опублікованих результатів клінічних випробувань, а також з урахуванням національних і міжнародних рекомендацій.

Шляхи введення

Вибір шляху введення визначається тяжкістю стану пацієнтів, фармакодинамічними і фармакокінетичними особливостями препаратів. Деякі препарати добре проникають і досягають високих концентрацій у легеневій тканині (наприклад, фторхінолони і лінезолід), інші (наприклад, ванкомицин) — погано. Варто також пам'ятати, що деякі групи антибіотиків є «терміно-залежними» (наприклад, β-лактами) і їх ефективність визначається терміном, протягом якого їх концентрація вище мінімальної пригнічуючої концентрації (МПК) збудника, що вимагає жорсткого дотримання необхідної частоти введення чи постійної інфузії. Інші препарати (наприклад, фторхінолони та аміноглікозиди) є «концентрація-залежними», тобто їх призначення у високих дозах призводить до збільшення активності. Крім того, для

Таблиця 4

Антимікробні препарати для лікування хворого на НП встановленої етіології

Збудник	Препарат вибору	Альтернативний препарат
<i>E. coli</i> (ESBL –)	Цефалоспорины III–IV покоління чи інгібіторзахищений пеніцилін або фторхінолон	Карбапенем
<i>E. coli</i> (ESBL +)	Карбапенем	Фторхінолон чи цефоперазон/сульбактам + аміноглікозид
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL –)	Цефалоспорины III–IV покоління або інгібіторзахищений пеніцилін чи фторхінолон	Карбапенем + аміноглікозид
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL +)	Карбапенем	Фторхінолон чи цефоперазон/сульбактам + аміноглікозид
<i>Enterobacter spp.</i> <i>Morganella spp.</i> <i>Serratia spp.</i>	Цефепім	Карбапенем або фторхінолон + аміноглікозид
<i>P. aeruginosa</i>	Цефепім чи цефтазидим чи цефоперазон + аміноглікозид або ципрофлоксацин чи левофлоксацин	Ципрофлоксацин чи левофлоксацин чи карбапенем + аміноглікозид
<i>Acinetobacter spp.</i>	Цефоперазону сульбактам чи карбапенем + аміноглікозид	Цефепім чи цефтазидим чи фторхінолон + аміноглікозид
<i>S. maltophilia</i>	Ко-тримоксазол	
Метицилінчутливий <i>S. aureus</i> (MSSA)	Оксацилін, цефазолін, амоксицилін/клавуланова кислота	Фторхінолон чи кліндаміцин
Метицилінрезистентний <i>S. aureus</i> (MRSA)	Лінезолід	Ванкомицин чи ко-тримоксазол + рифампіцин чи фторхінолон
<i>S. pneumoniae</i>	Цефотаксим або цефтриаксон чи цефепім	Левофлоксацин чи моксифлоксацин чи амоксицилін/клавуланова кислота
<i>Legionella spp.</i>	Ципрофлоксацин, левофлоксацин чи моксифлоксацин	Еритромицин + рифампіцин

аміноглікозидів було доведено, що одноразове введення правильно розрахованої добової дози (з урахуванням маси тіла пацієнта і функції нирок), підвищує не тільки їх ефективність, але і безпечність лікування.

На початку лікування більшості пацієнтів з НП необхідно призначати антибіотики внутрішньовенно. Надалі у пацієнтів із клінічною ефективністю терапії і без порушення функції травного тракту, можливе пероральне використання препаратів, що мають добру біодоступність (наприклад, фторхінолонів і лінезоліда).

Ефективним підходом також є призначення β-лактамів методом постійної інфузії, що має певні фармакокінетичні, економічні і, можливо, клінічні переваги перед традиційним інтермітуючим введенням.

Тривалість антибіотикотерапії хворих на НП

Традиційна тривалість антибіотикотерапії хворих на НП складає, як правило, 14–21 день. Збільшення її тривалості може призвести до суперінфекції полірезистентними госпітальними збудниками, зокрема *P. aeruginosa* і мікроорганізмами родини *Enterobacteriaceae*. За даними Dennessen і співавторів (2001), при ВАП значне клінічне поліпшення спостерігається вже протягом перших 6 днів терапії, а збільшення її тривалості до 14 днів призводить до колонізації *P. aeruginosa* і мікроорганізмами родини *Enterobacteriaceae*. За результатами багатоцентрового рандомізованого контрольованого дослідження адекватна емпірична терапія впродовж 8 або 15-днів була однаково ефективною у пацієнтів з ВАП.

Оцінка ефективності терапії

Потреба в корекції емпіричної антибіотикотерапії може виникнути після отримання результатів мікробіологічного дослідження зразків крові чи секрету дихальних шляхів. Терапію змінюють лише у випадку виділення резистентного збудника, та/або відсутності клінічного поліпшення. Антибактеріальні препарати, які застосовують для лікування хворих на НП встановленої етіології, наведені в табл. 4.

Крім цього, при зміні терапії можуть бути призначені антибіотики більш вузького спектру у разі відсутності збудників, проти яких була спрямована емпірична терапія (наприклад, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*), чи у випадку виділення збудника, який чутливий до препаратів з більш вузьким спектром активності (наприклад, виділена *E. coli*, чутлива до амоксицилін/клавуланової кислоти, тому доцільно відмінити емпірично призначений карбапенем).

У будь-якому випадку **основним критерієм для зміни антибактеріальної терапії є клінічна ефективність.**

Оцінку ефективності лікування хворих на НП проводять за клінічними і мікробіологічними критеріями. З клінічної точки зору відзначають вилі-

ковування покращання, погіршення, рецидив, летальний кінець. Оцінюють такі клінічні показники, як лихоманка, кількість і характер мокротиння, лейкоцитоз чи лейкопенія, оксигенація крові, рентгенологічна картина, а також стан інших органів і систем. Клінічне поліпшення звичайно визначають через 48–72 год після початку терапії, тому стартову терапію протягом цього часу у більшості випадків не змінюють. Виключення складає прогресуюче погіршення стану чи результати мікробіологічного дослідження, що вимагають корекції.

Мікробіологічну ефективність лікування хворих на НП визначають за даними дослідження секрету дихальних шляхів і оцінюють як: ерадикація, суперінфекція (поява нового збудника), рецидив (елімінація з наступною появою первісного збудника) чи персистенція. Однак мікробіологічні параметри, що вказують на необхідність зміни терапії, недостатньо вивчені.

Результати рентгенографічного дослідження органів грудної клітки мають обмежену цінність при оцінці динаміки НП з тяжким перебігом, тому що часто відзначається первинне рентгенологічне погіршення, особливо в пацієнтів з бактеріємією чи інфекцією, викликану високовірulentними мікроорганізмами. Крім цього, у осіб похилого віку або із супутніми захворюваннями (наприклад, ХОЗЛ) позитивна динаміка рентгенологічних симптомів відбувається повільніше ніж клінічних.

Прогностично несприятливим є ураження нових часток легень, збільшення розміру інфільтрату більш ніж на 50 % протягом 48 год, поява вогнищ деструкції, наявність великого плеврального випоту.

Клінічні (наприклад, лихоманка) і лабораторні (лейкоцитоз, оксигенація) показники повинні використовуватися в поєднанні з іншими параметрами для оцінки динаміки НП.

ПРОФІЛАКТИКА

Необхідність розробки і впровадження засобів профілактики НП зумовлена високою поширеністю НП, особливо серед хворих хірургічних відділень, пацієнтів з тяжкою механічною і термічною травмою та серед осіб з порушенням свідомості, яка призводить до збільшення термінів госпіталізації, підвищення витрат на їх лікування, та супроводжується високою атрибутивною летальністю. Високі витрати на лікування НП зумовлені як початковою тяжкістю пацієнтів, так і особливостями етіологічної структури збудників, серед яких переважають бактерії, що є полірезистентними до антимікробних засобів.

Приймаючи до уваги фактори ризику і патогенез НП, профілактика повинна охоплювати комплекс взаємозалежних заходів організаційного, технічного і медичного характеру, що знижують ймовірність контамінації й інфікування та підсилюють антиінфекційний захист самого пацієнта.

Найбільш високий ступінь обґрунтованості мають наступні напрямки профілактики НП.

1. Навчання персоналу

Навчання персоналу правилам догляду за хворими з порушеною свідомістю і бульбарними розладами; пацієнтами, що одержують респіраторну підтримку, небулайзерну терапію чи ентеральне харчування з позиції попередження впливу факторів, що провокують розвиток пневмонії.

Найбільш важливими із правил догляду є дотримання кута нахилу головного кінця ліжка (30–40°), періодичний контроль положення шлункового зонда, перистальтики і засвоєння суміші, що вводиться, тиску в манжеті ендотрахеальної чи трахеостомічної трубки, обробка шкіряного покриву.

2. Переривання шляхів передачі інфекції

Переривання шляхів передачі інфекції включає:

- використання одноразового стерильного витратного матеріалу, що контактує з дихальними шляхами пацієнта;
- щоденна стерилізація небулайзера;
- зміна зволожувача при його контамінації;
- своєчасне видалення конденсату з дихального контуру;
- використання стерильного розчину для небулайзерної терапії, зволоження повітря та ін.;
- стерилізація багаторазового дихального контуру перед його використанням для нового пацієнта. Не рекомендується часто замінювати контур в одного й того ж пацієнта (доцільно не частіше, ніж кожні 48 год);
- ретельна аспірація секрету з надманжеточного простору з промиванням катетера тільки стерильним розчином;
- зміну ємності для збору аспірата перед використанням для іншого пацієнта.

3. Попередження переносу бактерій медичним персоналом

Попередженню переносу бактерій персоналом сприяє правильна організація процесу обробки рук: використання рідкого мила, антисептиків і одноразових серветок. Рекомендується мити руки перед надяганням і після зняття рукавичок. Запобігти перехресній контамінації дозволяє зміна рукавичок до початку роботи з новим пацієнтом. Необхідні виявлення і санація носіїв MRSA серед персоналу лікувальної установи.

Дуже дієвим заходом є ізоляція пацієнтів з інфекційними захворюваннями й організація допомоги у ВРІТ за принципом «один пацієнт — одна сестра». Така тактика особливо виправдана при інфекціях, викликаних полірезистентними бактеріями, такими як MRSA.

4. Обмеження використання супутніх лікарських засобів, що сприяють підвищенню ризику ендогенного інфікування

Ризик інфікування нижніх дихальних шляхів мікрофлорою ротоглотки і травного тракту неминує збільшується при порушенні свідомості, пригнічені кашльового рефлексу, підвищенні рН шлунка.

Рациональне призначення снодійних та седативних засобів, наркотичних анальгетиків, міорелаксантів, антацидів значно знижує частоту розвитку НП за рахунок обмеження процесу транслокації мікрофлори в дихальні шляхи. Важливою підмогою цьому служить використання сучасних допоміжних режимів ШВЛ і ненаркотичних анальгетиків, боротьба з парезом кишківника. З метою профілактики розвитку стресових виразок травного тракту перевагу варто надавати H₂-блокаторам і сукральфату, причому перші є препаратами вибору.

5. Епідеміологічний контроль

Епідеміологічний контроль полягає в спостереженні за пацієнтами групи ризику розвитку нозокоміальних інфекцій; обліку поширеності цих інфекцій аналізі етіологічної структури збудників, характеру і рівня антибіотикорезистентності. Для контролю поширеності НП варто орієнтуватися на стандартизовані показники — розраховувати її на 100 днів госпіталізації чи на 1000 днів ШВЛ.

6. Селективна деконтамінація ротоглотки і травного тракту

Класична схема селективної деконтамінації (СДК) травного тракту базується на поєднанні ентерального (через зонд) призначення неабсорбуючих антибіотиків (аміноглікозиди і поліміксин) з амфотерицином В, обробки ротоглотки 2 % пастою, що містить ці препарати і парентеральному введенні антибіотиків широкого спектра дії (цефалоспорин III покоління або ципрофлоксацин). Головна роль СДК — запобігання надлишкової колонізації ротоглотки і кишківника грамнегативними аеробами і, отже, профілактика первинного і вторинного ендогенного інфікування.

Комбінація системного призначення антибіотиків із СДК призводить до статистично значимого зниження поширеності інфекцій нижніх відділів дихальних шляхів і летальності в загальній популяції пацієнтів ВРІТ, що знаходяться на ШВЛ.

Вплив СДК на зниження летальності у хворих терапевтичного профілю не доведений. Можливо, відсутність зниження летальності у цих пацієнтів пов'язане зі значно меншою зворотністю основного патологічного процесу (гострі порушення мозкового кровообігу, декомпенсація хронічної серцевої недостатності, гостра печінкова недостатність та ін.), а також виключенням з аналізу деяких категорій хірургічних хворих, у тому числі з високим ризиком розвитку ускладнень (операції на стравоході і серці, трансплантація печінки).

В цілому, проведення СДК можна рекомендувати окремим категоріям хірургічних хворих з високим ризиком розвитку ВАП, але потенційно зворотним основним патологічним процесом (наприклад, з політравмою, ізолюваною черепно-мозковою травмою, абдомінальним сепсисом). Застосування СДК, як обов'язковий стандарт профілактики, не виправдано з економічної точки зору та з позицій епідеміологічних наслідків для даного ВРІТ.

Ризик розвитку НП може бути знижений за допомогою проведення антисептичної деконтамінації зубних пластинок 0,2 % хлоргексидиновим гелем (тричі на добу) протягом усього періоду проведення ШВЛ.

7. Профілактичне призначення антибактеріальних препаратів

На сьогодні відсутні аргументовані докази ефективності системного призначення антибактеріальних препаратів з метою профілактики НП у пацієнтів з факторами ризику, у тому числі тим, що знаходяться на ШВЛ.

Призначення цефалоспоринов I–III покоління знижує ризик ранньої НП, однак служить фактором, що сприяє розвитку пізньої НП, що викликана неферментуючими грамнегативними бактеріями і MRSA. Відсутні рекомендації експертів щодо обов'язкового призначення антибіотиків з метою профілактики ВАП у хворих без вихідного інфекційного процесу бактеріальної природи. В основу прийняття індивідуального рішення повинні бути покладені характер основної і супутньої патології, прогнозована тривалість ШВЛ і наявність ризику аспірації на догоспітальному етапі за наявності порушень свідомості.

ТИПОВІ ПОМИЛКИ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З НП

Помилки, що допускаються при веденні пацієнтів із НП, можна умовно розділити на дві групи: помилки діагностики і терапії (табл. 5, 6).

Таблиця 5
Найбільш поширені діагностичні помилки

Характер помилки	Коментар
Невірна інтерпретація вогнищево-інфільтративних змін у легенях	Можливими неінфекційними причинами є: новоутворення, тромбоемболія легеневої артерії й інфаркт легені, застійна серцева недостатність, гострий респіраторний дистрес-синдром, ателектаз, медикаментозна пневмопатія. Головним визначальним моментом є оцінка динаміки клініко-лабораторних ознак, загального стану пацієнта і мікробіологічна діагностика.
Невірна оцінка результатів мікробіологічного дослідження	Діагностична значущість виділених мікроорганізмів визначається їх концентрацією і способом забору матеріалу.
Технічні помилки	Уведення катетера чи "захищеної щітки" в інтактні відділи легень спотворює дійсну мікробіологічну картину

Подолання проблем, пов'язаних з діагностикою і лікуванням НП, постає на шляху поліпшення міждисциплінарної взаємодії. Однак центральною постаттю, що приймає рішення, залишається лікуючий лікар. Найважливішими складовими для прийняття рішення є інформація про пацієнта, яка стосується основного захворювання, тяжкості і динаміки патологічних розладів, факторів ризику розвитку інфекційних усклад-

Таблиця 6

Помилки антибактеріальної терапії хворих на НП

Характер помилки	Коментар
При виборі препарату	
Призначення препаратів для ерадикації етіологічно незначущих мікроорганізмів	<i>S. epidermidis</i> і <i>Enterococcus spp.</i> не є збудниками НП
Призначення препаратів з антианаеробною активністю	Роль анаеробів у розвитку НП залишається невизначеною
Призначення гентаміцину, карбеніциліну	В Україні високий рівень резистентності збудників до гентаміцину і карбеніциліну
Використання ципрофлоксацину чи цефалоспоринов I–III покоління без антисиньогнійної активності для стартової емпіричної терапії ВАП у пацієнтів ВРІТ	Високий рівень стійкості найбільш ймовірних збудників ВАП (<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>K. pneumoniae</i>) до цих препаратів
При виборі режиму дозування препарату	
Призначення ципрофлоксацину в низьких дозах	Через збільшення резистентності збудників НП ципрофлоксацин необхідно призначати в дозах не менш 800–1200 мг/добу.
Низька доза антибіотика у випадку НП, викликаного <i>P. aeruginosa</i>	У зв'язку з високим значенням МПК для більшості АБП і ризиків селекції резистентності слід призначати рекомендований режим дозування
При визначенні тривалості терапії	
Невиправдано часта зміна антибіотиків в процесі лікування	Показанням для зміни АБП служать: відсутність клінічної ефективності протягом 72 год розвитку серйозних небажаних явищ, зміна збудника НП
Продовження антибіотикотерапії до нормалізації клініко-рентгенологічних та лабораторних ознак НП	Тенденція до нормалізації окремих клініко-лабораторних (субфебрилітет, виділення гнійного мокротиння, палочкоядерний зсув менш 10) чи рентгенологічних змін не збігається за часом з ерадикацією збудника і не є показанням для продовження антибіотикотерапії. Основний критерій відміни антибіотикотерапії — зворотній розвиток комплексу клінічної симптоматики, який включає регрес дихальної недостатності.

нень, відповіді на терапію, а також дані про поширеність госпітальних інфекцій, їх етіологічну структуру, рівень і характер антибіотикорезистентності збудників.

У зв'язку з відсутністю аргументованих доказів, отриманих у контрольованих дослідженнях, недоцільно використовувати в терапії хворих на НП імуномодулятори (Т-активін, тімалін, тімоген), інгібітори протеаз, синтетичні ендорфіни (даларгін), актовегін, цитохром, імуноглобуліни.

РЕЗЮМЕ

Запропоновані методичні рекомендації присвячені актуальній проблемі пульмонології — нозокоміальній пневмонії (НП). Вони враховують сучасні наукові розробки багатьох вітчизняних та зарубіжних дослідників з питань НП. Наведені визначення НП, сучасні епідеміологічні дані про її поширеність, показники смертності і летальності. Детально висвітлені питання етіології, патогенезу, клінічної класифікації та діагностики захворювання. Описані сучасні підходи до лікування НП. Особлива увага приділена раціональному використанню антибактеріальних засобів. Докладно висвітлені критерії оцінки ефективності лікування, наведені алгоритми лікування хворих на НП залежно від особливостей її перебігу, що дозволить

уніфікувати вимоги до надання якісної медичної допомоги хворим на НП і підвищити ефективність їх лікування у різних відділеннях багато-профільних лікувальних закладів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Wenzel R., Brewer T., Butzler J.-P. *A Guide to Infection Control in the Hospital*. An official publication of the International Society of Infection Diseases // London: BC Decker Inc, 2002. — 126 p.
2. Guidelines for Preventing Health-Care—Associated Pneumonia, 2003. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection // MMWR, 2004. — 58 p.
3. Hubmayr R.D. Statement of the 4th International Consensus Conference in Critical Care in ICU-Acquired Pneumonia // Intensive Care Med. — 2002. — V. 28: — P. 1521–1536.
4. Lynch J.P. Hospital-Acquired Pneumonia: Risk Factors, Microbiology, and Treatment// CHEST. — 2001. — V. 119. — P. 373S–384S.
5. Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Проценко Д.Н. Нозокомиальная пневмония в хирургии: Методические рекомендации. М.: РАСХИ, 2003. — 28 с.
6. Нозокомиальная пневмония: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей (проект) / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Л.С. Страчунский Л.С. // Клини. микроб. и антимикроб. химиотер. — 2004. — С. 5–26
7. Нозокомиальная пневмония: профилактика, диагностика и лечение/ К.-Ф. Бодман, Дж. Лоренц, Т.Т. Бауэр, С. Звиг, М. Траутман, Ф. Фогель// Клини. микроб. и антимикроб. химиотер. — 2004. — № 1(6). — С. 92–102.