



**АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА,
ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

**«НЕГОСПІТАЛЬНА ПНЕВМОНІЯ У ДОРΟΣЛИХ ОСІБ: ЕТІОЛОГІЯ,
ПАТОГЕНЕЗ, КЛАСИФІКАЦІЯ, ДІАГНОСТИКА, АНТИМІКРОБНА
ТЕРАПІЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА»**

Видання офіційне

Київ

Національна академія медичних наук України

2019

1. РОЗРОБЛЕНО:

Національна академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, громадська організація «Асоціація пульмонологів України», громадська організація «Асоціація фтизіатрів і пульмонологів України», громадська організація «Асоціація хіміотерапевтів України».

УКЛАДАЧІ:

Фещенко Ю. І., академік НАМН України, д-р мед. наук, професор; **Белослудцева К. О.**, канд. мед. наук; **Голубовська О. А.**, д-р мед. наук, професор; **Гуменюк М. І.**, д-р мед. наук; **Дзюблик О. Я.**, д-р мед. наук, професор; **Дзюблик Я. О.**, д-р мед. наук; **Капітан Г. Б.**, канд. мед. наук; **Мостовой Ю. М.**, д-р мед. наук, професор; **Мухін О. О.**, канд. мед. наук; **Недлінська Н. М.**, канд. мед. наук; **Островський М. М.**, д-р мед. наук, професор; **Перцева Т. О.**, член-кореспондент НАМН України, д-р мед. наук, професор; **Пилипенко М. М.**, канд. мед. наук, доцент; **Сімонов С. С.**, канд. мед. наук, доцент; **Слесаренко Ю. О.**, лікар; **Сухін Р. Є.**, канд. мед. наук; **Юдіна Л. В.**, канд. мед. наук, доцент; **Ячник В. А.**, канд. мед. наук

РЕЦЕНЗЕНТИ:

Басанець Анжела Володимирівна, член-кореспондент НАМН України, завідувач відділу професійної патології ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю. І. Кундієва НАМН України», д-р мед. наук, професор;

Мельник Василь Павлович, завідувач кафедри інфекційних хвороб, фтизіатрії та пульмонології Київського медичного університету Української асоціації народної медицини, д-р мед. наук, професор

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ:

Національна академія медичних наук України

2. ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ:

рішення Президії Національної академії медичних наук України, протокол № 4/7 від 27.03.2019 р.

3. ЦЯ НАСТАНОВА ВІДПОВІДАЄ ДОКУМЕНТАМ:

Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults / Mandell L. A. et al. // Medicine & Health, Clinical Infectious Diseases : Oxford Journals. 2007. Vol. 44., № 2. P. 27–72;

BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009 / Lim W. S. et al. // Thorax. 2009. Vol. 64. P. 1–55;

Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – Full version. / Woodhead M. et al. : Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Clin. Microbiol. Infect. 2011. Vol.17 (Suppl. 6). P. 1–59;

NICE Guideline 191: Pneumonia: Diagnosis and management of community- and hospitalacquired pneumonia in adults <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191> (дата звернення 19.02.2019)

Ступінь відповідності – модифікований (MOD)

4. ВВЕДЕНО ВДРУГЕ

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	5
Передмова	7
Вступ.....	8
Визначення та класифікація пневмонії	11
Негоспітальна пневмонія.....	14
1 Визначення та класифікація НП	14
2 Епідеміологія НП	14
3 Етіологія та патогенез НП	15
4 Чутливість до антибіотиків основних збудників НП	17
5 Діагностика НП	20
6 Критерії діагнозу НП	29
7 Диференційна діагностика НП.....	30
8 Оцінка тяжкості перебігу НП та вибір місця лікування хворого	32
9 Групи хворих на НП.....	40
10 Антибактеріальна терапія хворих на НП	42
10.1 Природна активність антибіотиків щодо основних збудників НП	43
10.2 Емпірична антибактеріальна терапія хворих на НП.....	44
10.3 Лікування хворих на НП в амбулаторних умовах	47
10.3.1 Парентеральне введення антибіотиків в амбулаторних умовах	49
10.3.2 Критерії ефективності антибактеріальної терапії	49
10.3.3 Тривалість антибактеріальної терапії.....	49
10.3.4 Критерії достатності антибактеріальної терапії хворих на НП	50
10.4 Лікування хворих на НП в умовах стаціонару	51
10.4.1.1 Діагностичний мінімум обстеження	51
10.4.1.2 Антибіотикотерапія хворих в умовах стаціонару.....	52
10.4.1.3 Критерії ефективності антибактеріальної терапії.....	54
10.4.1.4 Тривалість антибактеріальної терапії	54
10.4.1.5 Ступенева антибактеріальна терапія	55

11	Помилки у лікуванні хворих на НП	57
12	Аспіраційний синдром та аспіраційна НП.....	59
12.1	Кислотно-аспіраційний пневмоніт	59
12.2	Аспіраційна пневмонія	60
13	НП у хворих на грип	62
13.1	Негоспітальна грипозна пневмонія (первинна).....	64
13.2	Негоспітальна грипозно-бактеріальна пневмонія (вторинна)	66
13.3	Лікування хворих на грипозну пневмонію	67
14	Негоспітальна пневмонія у вагітних	69
15	Патогенетична та симптоматична терапія хворих на НП	71
16	Ускладнення НП.....	75
17	Затяжний перебіг НП	76
18	Особливості ведення хворих на НП з тяжким перебігом у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ)	77
19	Профілактика НП	85
	Резюме	88
	Література	89

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АБТ	– антибактеріальна терапія
АП	– аспіраційна пневмонія
АТ	– артеріальний тиск
АЧТЧ	– активований частковий тромбіновий час
БАЛ	– бронхоальвеолярний лаваж
ВІТ	– відділення інтенсивної терапії
ГРДС	– гострий респіраторний дистрес-синдром
ДО	– дихальний об'єм
ЕКМО	– екстракорпоральна мембранна оксигенація
КТ	– комп'ютерна томографія
КУО	– колонієутворюючі одиниці
МНВ	– міжнародне нормалізоване відношення (стандарт визначення протромбінового індексу)
НДШ	– нижні дихальні шляхи
НП	– негоспітальна пневмонія
НПЗЗ	– нестероїдні протизапальні засоби
ОГК	– органи грудної клітки
ПЗБ	– пеніцилінзв'язувальні білки
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ПТКВ	– позитивний тиск в кінці видиху
УЗД	– ультразвукове дослідження
ХОЗЛ	– хронічне обструктивне захворювання легень
ЦВТ	– центральний венозний тиск
ЦНС	– центральна нервова система
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШВЛ	– штучна вентиляція легень
<i>B. cepacia</i>	– <i>Burkholderia cepacia</i>
<i>B. pertussis</i>	– <i>Bordetella pertussis</i>
BSBL	– β-лактамази широкого спектра дії (broad spectrum β-lactamase)
<i>C. pneumoniae</i>	– <i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<i>C. burnetii</i>	– <i>Coxiella burnetii</i>
<i>C. psittaci</i>	– <i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>E. coli</i>	– <i>Escherichia coli</i>
ESBL	– β-лактамази розширеного спектра дії (extended spectrum β-lactamase)
<i>H. influenzae</i>	– <i>Haemophilus influenzae</i>
<i>K. pneumoniae</i>	– <i>Klebsiella pneumoniae</i>

<i>L. pneumophila</i>	–	<i>Legionella pneumophila</i>
<i>M. catarrhalis</i>	–	<i>Moraxella catarrhalis</i>
MRSA	–	метицилінрезистентний <i>S. aureus</i>
MSSA	–	метицилінчутливий <i>S. aureus</i>
<i>M. pneumoniae</i>	–	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>M. tuberculosis</i>	–	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
CDC	–	Centers for Disease Control and Prevention — Центри з контролю і профілактики захворювань, США
FDA	–	Food and Drug Administration — Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів, США
NICE	–	National Institute for Health and Care Excellence, Велика Британія
<i>P. aeruginosa</i>	–	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>S. aureus</i>	–	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. pneumoniae</i>	–	<i>Streptococcus pneumoniae</i>

Передмова

Не дивлячись на значні успіхи досягнуті людством у діагностиці та лікуванні негоспітальної пневмонії (НП), це захворювання продовжує розглядатись як стан, що загрожує життю хворого і є головною причиною смерті від інфекційних хвороб. Воно також асоційоване з суттєвими соціальними і економічними збитками, яке несе суспільство в усьому світі.

Даною патологією ґрунтовно займаються фахівці різних спеціальностей – клініцисти, бактеріологи, вірусологи, фармакологи, економісти та ін. Однак не вирішеними до кінця залишаються питання, що стосуються підвищення рівня етіологічної діагностики НП та вдосконалення підходів до лікування пацієнтів з цією недугою. Сьогодні існує нагальна потреба в розробці високоефективної технології ідентифікації бактеріальних та вірусних збудників із використанням сучасних експрес-методів дослідження. Це дасть можливість оптимізувати, в першу чергу, етіотропну антимікробну хіміотерапію у пацієнтів із НП та розробити відповідні обґрунтовані клінічні настанови. На теперішній час запропонована значна кількість різних клінічних і наукових рекомендацій, що ускладнює вибір стартової антиінфекційної хіміотерапії у хворих на НП. Для проведення ефективного лікування необхідно керуватися такими настановами, які б враховували не тільки останні світові досягнення у галузі антимікробної терапії, але й регіональні особливості мікробного спектру та резистентності збудників НП. Тому вкрай важливо, щоб в нашій країні провідні фахівці періодично розробляли національні рекомендації з діагностики та лікування НП на підставі сучасних даних доказової медицини.

Ця настанова створена на основі рекомендацій, запропонованих Американським товариством інфекційних хвороб/Американським торакальним товариством (IDSA/ATS, 2007 р.), Британським торакальним товариством (BTS, 2009 р.), Європейським респіраторним товариством (ERS, 2011 р.) та експертами National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2014).

Організація, відповідальна за цю настанову, – Національна академія медичних наук України.

Настанова містить положення, що відповідають чинному законодавству України.

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами.

Ця настанова пропонується як методичні рекомендації для планування, розробки, організації засобів для покращання медичної допомоги хворим на НП.

Юридична сила цієї настанови відповідає юридичній силі відповідних рекомендацій в США, Великій Британії та деяких інших країнах Європи, з якими гармонізовано розроблену настанову.

У рамках чинного фармацевтичного законодавства ця настанова не має сили нормативно-правового акта, її положення є рекомендаціями.

Вступ

Пневмонія і в XXI столітті залишається важливою медико-соціальною проблемою, що зумовлено, в першу чергу, її значною поширеністю, високими показниками інвалідизації і смертності, а також значними економічними втратами внаслідок цього захворювання.

В Україні в 2017 р., за даними офіційної статистики, захворюваність дорослих на пневмонію склала 384,0 випадку на 100 тис. населення, а смертність — 11,7 на 100 тис. населення, тобто померло більше 3 % із тих, хто захворів на пневмонію. Однак ці показники не в повній мірі відображають рівень справжньої захворюваності і смертності. Крім того, в Україні досі відсутні статистичні показники по окремим видам пневмонії, що не дає можливості проводити відповідний аналіз і порівнювати наші дані з міжнародними.

Одними з основних та найавторитетніших джерел інформації для лікарів з питань діагностики та лікування пневмонії є клінічні настанови (рекомендації, консенсуси), підготовлені провідними спеціалістами за результатами проспективних рандомізованих контрольованих досліджень, які виконані належним чином з урахуванням постулатів доказової медицини (табл. 1). На жаль, дослідження такого рівня в Україні поки що не проводять через наявну економічну ситуацію. Тому враховують, в першу чергу, дані, які отримані в сусідніх країнах з подібною до нашої системою охорони здоров'я. Даний підхід є досить обґрунтованим для розробки алгоритму діагностики та обстеження пацієнтів з пневмонією. В той же час виникають деякі проблеми із встановленням рівня доказовості рекомендацій щодо антимікробної терапії. Це пов'язано з тим, що більшість рандомізованих клінічних досліджень ефективності антимікробних препаратів проводять до початку їх широкого застосування, коли рівень резистентності до них ймовірних збудників захворювання є мінімальним. Крім того, результати досліджень, що були проведені в інших країнах, не завжди можливо екстраполювати на Україну. Тому автори вважають, що клінічні настанови з вибору етіотропних засобів для лікування хворих на НП повинні базуватися на думці експертів з врахуванням регіональних даних про антибіотикорезистентність мікроорганізмів.

Наведені клінічні настанови вперше є результатом погодженого рішення експертів нашої країни (*категорія доказів D*), прийнятого на основі регіональних даних про антибіотикорезистентність *S. pneumoniae* і *H. influenzae*, ретельного аналізу результатів досліджень у цій галузі, що опубліковані за останні 10 років у вітчизняній та зарубіжній літературі, а також рекомендацій закордонних консенсусів по веденню дорослих пацієнтів із НП — Американського товариства інфекційних хвороб/Американського торакального товариства (IDSA/ATS, 2007 р.), Британського торакального товариства (BTS, 2009 р.), Європейського респіраторного товариства (ERS, 2011) та експертів Британського National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2014).

Таблиця 1 – Категорії доказовості для включення до клінічних настанов

Категорія доказовості	Джерело доказовості	Визначення
A	Рандомізовані контрольовані дослідження	Докази базуються на результатах добре спланованих рандомізованих досліджень, що проведені за участі достатньої кількості пацієнтів, необхідних для отримання достовірних результатів. Можуть бути обґрунтовано рекомендовані для широкого застосування
B	Рандомізовані контрольовані дослідження	Докази базуються на результатах рандомізованих контрольованих досліджень, однак кількість включених пацієнтів недостатня для вірогідного статистичного аналізу. Рекомендації можуть бути поширені на обмежену популяцію
C	Нерандомізовані клінічні дослідження	Докази базуються на результатах нерандомізованих клінічних досліджень, що проведені за участі обмеженої кількості пацієнтів
D	На думку експертів	Докази базуються на розробленому групою експертів консенсусі щодо певної проблеми

Зазвичай клінічні настанови (рекомендації), засновані на доказах, підлягають уточненню і доповненню через певний час. Останні такі настанови в Україні були розроблені в 2016 році. За минулий після цього час відбулися певні зміни уявлень про це захворювання та його лікування, а саме:

- поглибилися знання з питань епідеміології респіраторних інфекцій;
- підтвердилась висока ефективність експрес-методів ідентифікації збудників пневмонії;
- отримали численні дані щодо підвищення рівня резистентності до антибіотиків основних респіраторних бактеріальних патогенів в Україні та світі;

-
- широко застосовуються критерії оцінки факторів ризику несприятливого перебігу пневмонії;
 - доведена висока ефективність застосування таких антибіотиків, як ертапенем, доріпенем, геміфлоксацин, тайгециклін, лінезолід, цефтобіпрол та цефдиторен.

Клінічні настанови адресовані, в першу чергу, сімейним лікарям, лікарям-терапевтам і пульмонологам поліклінік та стаціонарів, анестезіологам, лікарям відділень інтенсивної терапії, клінічним фармакологам, викладачам медичних ВУЗів, а також лікарям інших спеціальностей. Вони можуть бути основою при розробці локальних протоколів – стандартів надання медичної допомоги населенню в різних регіонах України. В клінічних настановах головна увага приділяється діагностиці та антибактеріальна терапія (АБТ) пневмонії у дорослих. В той же час за межами їх залишилися такі важливі проблеми як пневмонія у пацієнтів із тяжкими дефектами імунітету (ВІЛ-інфекція, онкологічні захворювання та ін.), питання лікарсько-трудової експертизи, відновного лікування і реабілітації хворих, що перенесли пневмонію, та ін. На думку авторів, ці розділи повинні бути предметом окремого обговорення.

Визначення та класифікація пневмонії

Пневмонія – гостре інфекційне захворювання, переважно бактеріальної етіології, яке характеризується вогнищевим ураженням респіраторних відділів легень та наявністю внутрішньоальвелярної ексудації.

Оскільки пневмонія, за визначенням, є гострим інфекційним захворюванням, вживання означення «гостра» в діагнозі «пневмонія» є зайвим, тим більше що термін «хронічна пневмонія» не використовується.

Класифікація пневмонії, яка найбільш повно відображає особливості її перебігу та дозволяє призначити хворому етіотропну терапію, безумовно, повинна ґрунтуватись на етіологічному принципі. Саме на цьому принципі побудована класифікація пневмонії, яка наведена в МКХ-10 (табл. 2).

Таблиця 2 – Міжнародна статистична класифікація хвороб і проблем, пов'язаних із здоров'ям, 10-го перегляду, МКХ-10 (витяг)

Рубрика	Нозологічна форма
1	2
J12	Вірусна пневмонія, не класифікована в інших рубриках Включено: бронхопневмонія вірусної етіології за винятком гриппозної J12.0 Аденовірусна пневмонія J12.1 Пневмонія, спричинена респіраторно-синцитіальним вірусом J12.2 Пневмонія, спричинена вірусом парагрипу J12.8 Інша вірусна пневмонія J12.9 Вірусна пневмонія, неуточнена Виключені: вроджений пневмоніт, зумовлений вірусом краснухи (P35.0) пневмонія: • аспіраційна : • БДВ (J69.0) • при анестезії: • під час пологів і розродження (O74.0) • під час вагітності (O29.0) • у післяпологовому періоді (O89.0) • новонародженого (P24.9) • при вдиханні твердих речовин та рідин (J69.-) • вроджена (P23.0) • при грипі (J10.0, J11.0) • інтерстиціальна БДВ (J84.9) • жирова (J69.1)
J13	Пневмонія, яка спричинена <i>S. pneumoniae</i> Виключені: спадкова пневмонія, спричинена <i>S.pneumoniae</i> (P23.6) пневмонія, зумовлена іншими видами стрептококів (J15.3-J15.4)
J14	Пневмонія, яка спричинена <i>H. influenzae</i> Виключено: вроджена пневмонія, спричинена <i>H. influenzae</i> (P23.6)

Продовження таблиці 2

1	2
J15	Бактеріальна пневмонія, яка не класифікована в інших рубриках Включено: бронхопневмонія бактеріальної етіології за винятком <i>S. pneumoniae</i> та <i>H. influenzae</i> Виключені: хламідійна пневмонія (J16.0) вроджена пневмонія (P23.-) хвороба легіонерів (A48.1) J15.0 Пневмонія, яка спричинена <i>K. pneumoniae</i> J15.1 Пневмонія, яка спричинена <i>Pseudomonas spp.</i> J15.2 Пневмонія, яка спричинена <i>Staphylococcus spp.</i> J15.3 Пневмонія, яка спричинена стрептококами групи В J15.4 Пневмонія, яка спричинена іншими стрептококами Виключено: пневмонія, спричинена: стрептококами групи В (J15.3), <i>S. pneumoniae</i> (J13) J15.5 Пневмонія, яка спричинена <i>E. coli</i> J15.6 Пневмонія, яка спричинена іншими аеробними грамнегативними бактеріями J15.7 Пневмонія, яка спричинена <i>M. pneumoniae</i> J15.8 Інші бактеріальні пневмонії J15.9 Бактеріальна пневмонія невстановленої етіології
J16	Пневмонія, яка спричинена некласифікованими в інших рубриках збудниками Виключені: орнітоз (A70) пневмоцистоз (B59) пневмонія: • БДВ (J18.9) • вроджена (P23.-) J16.0 Пневмонія, яка спричинена <i>Chlamydia spp.</i> J16.8 Пневмонія, яка спричинена іншими встановленими збудниками
J17*	Пневмонія при захворюваннях, які не класифіковані в інших рубриках
J17.0*	Пневмонія при захворюваннях бактеріальної природи, які класифіковані в інших рубриках J17.1* Пневмонія при вірусних захворюваннях, які класифіковані в інших рубриках J17.2* Пневмонія при мікозах J17.3* Пневмонія при паразитарних захворюваннях J17.8* Пневмонія при захворюваннях, які класифіковані в інших рубриках
J18	Пневмонія без уточнення збудника Виключені: легеневий абсцес з пневмонією (J85.1) ураження інтерстиціальної тканини легенів медикаментозного генезу (J70.2-J70.4) пневмонія: • аспіраційна (спричинена): • БДВ (J69.0) • при анестезії (під час): • пологів і розродження (O74.0) • вагітності (O29.0) • у післяпологовому періоді (O89.0) • новонародженого (P24.9) • при вдиханні твердих речовин і рідких (J69.-)

Продовження таблиці 2

1	2
J18	• вроджена (P23.9) • інтерстиціальна БДВ (J84.9) • жирова (J69.1) пневмоніт, спричинений дією зовнішніх факторів (J67-J70) J18.0 Бронхопневмонія, не уточнена Виключено: бронхіоліт (J21.-) J18.1 Дольова пневмонія, не уточнена J18.2 Гіпостатична пневмонія, не уточнена J18.8 Інша пневмонія, збудник не уточнений J18.9 Пневмонія, не уточнена

Примітка. * – зазначена пневмонія при захворюваннях, які класифіковані в інших рубриках, і що не містяться в рубриці «Пневмонія».

Нажаль встановити етіологію пневмонії навіть з використанням сучасних мікробіологічних технологій досить складно, тому в багатьох країнах світу використовують класифікацію, що враховує умови виникнення захворювання, особливості інфікування тканини легень, а також стан імунної реактивності організму хворого. Це дозволяє з досить високим ступенем ймовірності передбачити можливого збудника захворювання.

Найбільше практичне значення має поділ пневмонії на негоспітальну (набуту поза лікувальним закладом, НП) та госпітальну (нозокоміальну, набуту в лікувальному закладі, ГП). Такий поділ не пов'язаний із тяжкістю перебігу захворювання, а єдиним критерієм розподілу є те оточення, в якому розвинулась пневмонія (табл. 3).

Таблиця 3 – Класифікація пневмонії

Негоспітальна пневмонія	Госпітальна пневмонія
1. Негоспітальна пневмонія у пацієнтів без виражених порушень імунітету 2. Негоспітальна пневмонія у пацієнтів із вираженими порушеннями імунітету: а) із синдромом набутого імунодефіциту (ВІЛ/СНІД) б) з іншими захворюваннями/патологічними станами 3. Негоспітальна аспіраційна пневмонія	1. Власно госпітальна пневмонія 2. Вентилятор-асоційована пневмонія 3. Госпітальна пневмонія у пацієнтів із вираженими порушеннями імунітету: а) у реципієнтів донорських органів б) у пацієнтів, що отримують цитостатичну терапію 4. Госпітальна аспіраційна пневмонія

Негоспітальна пневмонія

1 Визначення та класифікація НП

Під негоспітальною пневмонією (НП) слід розуміти гостре захворювання, що виникло в позалікарняних умовах (або було діагностовано в перші 48 годин від моменту госпіталізації) та супроводжується симптомами інфекції нижніх дихальних шляхів (лихоманка; кашель; виділення мокротиння, можливо гнійного; біль у грудях; задишка) і рентгенологічними ознаками нових вогнищево-інфільтративних змін у легенях за відсутності очевидної діагностичної альтернативи.

Негоспітальну пневмонію підрозділяють на наступні види: 1) НП у пацієнтів без виражених порушень імунітету; 2) НП у пацієнтів із вираженими порушеннями імунітету (А. – Із синдромом набутого імунодефіциту (ВІЛ/СНІД). Б. – З іншими захворюваннями/патологічними станами); 3) негоспітальна аспіраційна пневмонія. Крім того, залежно від тяжкості захворювання розрізняють НП легкого, середньотяжкого та тяжкого перебігу; тяжкість оцінюють клінічно, а також за допомогою критеріїв, наведених у шкалах CRB-65/CURB-65 (див. далі рис. 5).

2 Епідеміологія НП

В Україні, за даними офіційної статистики, захворюваність на пневмонію в 2017 р. склала 384,0 випадку на 100 тис. дорослого населення, що на 19 % перевищувала цей показник у 2016 р. Найбільш високою захворюваність на НП була у Київській, Вінницькій та Полтавській областях, відповідно – 798,9, 508,5 та 505,7 випадку на 100 тис. населення. Середня тривалість лікування хворого на НП в стаціонарі в Україні в 2017 р. становила 12,1 дня і суттєво перевищувала даний показник в розвинутих країнах світу. Смертність від цієї недуги в Україні в 2017 р. становила 11,7 випадку на 100 тис. дорослого населення, що на 20,5 % менше ніж у 2016 р. Тобто вмирало серед дорослого населення приблизно 3 % захворівших на пневмонію.

Згідно результатам зарубіжних епідеміологічних досліджень, захворюваність дорослих осіб (18 років та старше) на НП коливається в широкому діапазоні: від 1–11,6 випадку на 1000 осіб молодого та середнього віку і до 25–44 випадків на 1000 осіб старших вікових груп (65 років та більше). В США щорічно реєструють 5,6 млн хворих на НП, з яких біля 1,7 млн госпіталізують. З числа останніх безпосередньо від НП щорічно помирають біля 100 тис. осіб. Протягом року загальна кількість дорослих хворих (18 років та старше) на НП в 5 країнах Європи (Великобританія, Франція, Італія, Німеччина, Іспанія) перевищує 3 млн осіб.

У Великій Британії кожен рік хворіє на НП 0,5–1 % дорослих осіб. Ця недуга діагностується у 5–12 % пацієнтів із інфекцією нижніх дихальних шляхів. З числа хворих на НП госпіталізують у стаціонар 22–42 %, смертність серед яких коливається від 5 до 14 %. У відділення інтенсивної терапії госпіталізують 1,2–10 % дорослих пацієнтів із тяжким перебігом захворювання.

При НП найнижчу летальність (1–3 %) реєструють у осіб молодого та середнього віку без супутніх захворювань. У осіб старших вікових груп за наявності супутніх захворювань (серцево-судинне захворювання, хронічне обструктивне захворювання легень, злоякісне новоутворення, алкоголізм, цукровий діабет, захворювання нирок та печінки, ожиріння та ін.), а також у випадку тяжкого перебігу НП цей показник досягає 15–30 %.

3 Етіологія та патогенез НП

Протиінфекційний захист нижніх дихальних шляхів здійснюється за допомогою механічних факторів (аеродинамічна фільтрація, розгалуження бронхів, надгортанник, кашель та чихання, коливальний рух війок миготливого епітелію слизової оболонки бронхів), а також механізмів неспецифічного та специфічного клітинного і гуморального імунітету. Причинами розвитку запальної реакції в респіраторних відділах легень можуть бути як зниження ефективності захисних механізмів макроорганізму, так і певна кількість мікроорганізмів та/або їх підвищена вірулентність.

Виділяють чотири шляхи інфікування, які з різною частотою зумовлюють розвиток пневмонії:

- аспірація вмісту ротоглотки;
- вдихання аерозолю, що містить мікроорганізми;
- гематогенне поширення мікроорганізмів з позалегеневого вогнища інфекції (ендокардит з ураженням тристулкового клапана, септичний тромбофлебіт вен таза);
- безпосереднє поширення інфекції з уражених тканин сусідніх органів (наприклад, абсцес печінки) або внаслідок інфікування проникаючих ран грудної клітки.

Аспірація вмісту ротоглотки — основний шлях інфікування респіраторних відділів легень при НП. За нормальних умов ряд мікроорганізмів, наприклад *S. pneumoniae*, можуть колонізувати ротоглотку, але нижні дихальні шляхи залишаються при цьому стерильними. Мікроаспірація вмісту ротоглотки — фізіологічний феномен, який відбувається у 40–50 % здорових осіб під час сну. Однак кашльовий рефлекс, відрегульований механізм мукоциліарного кліренсу, антибактеріальна активність альвеолярних макрофагів та секреторних імуноглобулінів забезпечують елімінацію інфікованого секрету з нижніх дихальних шляхів та їх стерильність. У разі порушення цих механізмів «самоочищення»

трахеобронхіального дерева, наприклад, при респіраторній вірусній інфекції, коли порушується функція війок епітелію бронхів та знижується фагоцитарна активність альвеолярних макрофагів, створюються сприятливі умови для розвитку пневмонії. В окремих випадках самостійним патогенетичним фактором може бути велика кількість мікроорганізмів або проникнення до респіраторних відділів легень навіть поодиноких високовірулентних мікроорганізмів, стійких до дії захисних механізмів макроорганізму. Інгаляція аерозолу, який містить мікроорганізми, — менш поширений механізм розвитку НП і має основне значення при інфікуванні облігатними мікроорганізмами, наприклад *Legionella spp.* Ще менше значення (за частотою виявлення) мають гематогенне (наприклад, *Staphylococcus spp.*) та безпосереднє поширення збудника з вогнища інфекції.

З урахуванням наведених особливостей патогенезу НП очевидно, що її етіологія пов'язана з мікрофлорою верхніх дихальних шляхів. Серед численних видів мікроорганізмів, які колонізують верхні дихальні шляхи, тільки деякі (з підвищеною вірулентністю) здатні у разі проникнення до респіраторних відділів легень зумовлювати розвиток запальної реакції навіть при мінімальних порушеннях захисних механізмів. Залежність видового складу мікрофлори верхніх дихальних шляхів від характеру навколишнього середовища, в якому перебуває індивід, його віку та загального стану здоров'я дає можливість прогнозувати етіологію НП. Слід підкреслити, що нерідко у дорослих пацієнтів з НП відмічають змішану інфекцію (у 10–15 % випадків). Так, наприклад, майже в половини хворих з пневмококовою етіологією захворювання одночасно знаходять серологічні ознаки активної мікоплазменої чи хламідійної інфекції.

Спектр збудників НП має деякі відмінності у пацієнтів залежно від тяжкості перебігу захворювання, що визначає необхідне місце проведення лікування — амбулаторно чи в умовах стаціонару (терапевтичне відділення або відділення інтенсивної терапії (ВІТ)).

У пацієнтів з НП легкого перебігу, які не потребують госпіталізації, етіологія захворювання вивчена недостатньо через незначну кількість проведених досліджень. У 40–50 % таких хворих можлива етіологічна верифікація захворювання. При засіві мокротиння найчастіше (в 9–36 % випадків) виявляють *S. pneumoniae*. Однак результати серологічних досліджень свідчать про суттєве етіологічне значення *M. pneumoniae* (у 13–37 % випадків) та *C. pneumoniae* (до 17 %). У 5–10 % випадків збудником НП є *H. influenzae*, у 0,4–2,8 % — *Legionella spp.*, у 0,2–1,3 % — грамнегативні ентеробактерії, у 10–13 % — віруси.

У 20–70 % хворих на НП середньотяжкого перебігу, які потребують госпіталізації у відділення терапевтичного профілю, не вдається визначити збудників захворювання. За даними мікробіологічних досліджень, домінуючим патогеном є *S. pneumoniae* (у 11–39 % випадків), рідше визначають *H. influenzae* (у 4,0–9,5 %), *Legionella spp.* (у 3,6–7,5 %),

M. catarrhalis (у 1,2–3,1 %), *S. aureus* (у 0,8–3,8 %), грамнегативні ентеробактерії (у 1,0–5,3 %), *M. pneumoniae* (у 4,1–14,6 %), *C. pneumoniae* (у 3,1–13,1 %) та віруси (у 8,9–12,8 %).

Основними збудниками **НП тяжкого перебігу, яка загрожує життю пацієнта та є показанням для госпіталізації у ВІТ**, є *S. pneumoniae* (у 21–22 % випадків), *Legionella spp.* (у 5,5–17,8 %), *H. influenzae* (у 3,8–5,3 %), *S. aureus* (у 7,0–8,7 %), грамнегативні ентеробактерії (у 1,6–8,6 %), *M. pneumoniae* (у 2,0–2,7 %) та віруси (у 4,0–29,7 %). За наявності у таких пацієнтів специфічних факторів ризику, наприклад бронхоектазів, серед потенційних збудників може бути *P. aeruginosa*. Останній час в позалікарняному середовищі відмічають розповсюдження такого збудника, як метицилінрезистентний *S. aureus* (MRSA), який отримав назву «позалікарняний MRSA» (Community-Acquired MRSA). Його відмінність полягає в тому, що він продукує лейкоцидин Пантона-Валентина – екзотоксин, який руйнує лейкоцити і є важливим фактором вірулентності стафілококів. Крім того, має місце висока розповсюдженість мікст-інфекцій: частота виділення двох і більше збудників у госпіталізованих імунокомпетентних пацієнтів із НП складає від 6 до 26 %. Однак у 50–60 % хворих етіологія НП з тяжким перебігом залишається невстановленою.

Слід пам'ятати, що НП може бути пов'язана з новими, раніше не відомими збудниками. До них відносяться ТОРС-асоційований коронавірус, вірус пташиного і свинячого грипу, метаневмовірус та ін. В той же час деякі мікроорганізми не спричиняють розвиток бронхолегеневого запалення. Їх виділення з мокротиння, скоріш за все, свідчить про контамінацію матеріалу флорою верхніх дихальних шляхів, а не про етіологічну значущість цих мікробів. До таких мікроорганізмів належать: *S. viridans*; *S. epidermidis* та інші коагулазонегативні стафілококи; *Enterococcus spp.*; *Neisseria spp.*

4 Чутливість до антибіотиків основних збудників НП

В останні роки в усіх країнах світу відзначають збільшення кількості резистентних до антибактеріальних препаратів основних збудників НП – *S. pneumoniae* та *H. influenzae*, причому досить часто вони є полірезистентними, тобто стійкими до антибіотиків трьох класів і більше. Встановлені як загальні, так і регіональні тенденції розвитку антибіотикорезистентності, які слід враховувати при розробці стратегії і тактики лікування хворих на НП. В Україні з 2010 р. проводиться, в рамках міжнародної програми SOAR, багатоцентрове мікробіологічне дослідження по вивченню антибіотикорезистентності *S. pneumoniae* та *H. influenzae* в різних регіонах країни.

S. pneumoniae

Важливою проблемою в теперішній час є розповсюдження серед пневмокока штамів зі зниженою чутливістю до пеніциліну. В деяких країнах стійкість пневмокока до пеніциліну

сягає 60 % штамів, причому багато з них є полірезистентними. Резистентність пневмокока до пеніциліну звичайно асоціюється зі стійкістю до цефалоспоринів I–II покоління, тетрациклінів, ко-тримоксазолу. В той же час зберігають активність цефалоспорини III–IV покоління (крім цефтазидиму), респіраторні фторхінолони, ванкоміцин та лінезолід. Дані моніторингу резистентності клінічних штамів *S. pneumoniae* в Україні в 2011–2013 рр. (рис. 1), свідчать про те, що рівень стійкості пневмокока до пеніциліну не перевищував 13 %, при цьому в більшості випадків виявляли помірностійкі штами. Всі штами пеніцилінорезистентного пневмокока зберігали чутливість до амоксициліну/клавуланату та цефтриаксону. Стійкість *S. pneumoniae* до макролідів не перевищувала 12 %. Високу активність по відношенню до *S. pneumoniae* в Україні зберігали респіраторні фторхінолони (левофлоксацин). За результатами отриманих даних, в нашій країні існувала лише одна серйозна проблема щодо чутливості пневмокока до антибактеріальних засобів – його стійкість до ко-тримоксазолу (90,3 % штамів). До всіх інших антибіотиків у пневмокока зберігалась досить висока чутливість. З усіх штамів пневмокока, які були виділені в дослідженні, полірезистентність виявлена у 3,0 % випадків. При цьому всі полірезистентні штами зберігали чутливість до захищених амінопеніцилінів та респіраторних фторхінолонів.

Результати дослідження, проведеного в 2014–2016 рр. (рис. 1), дають підстави констатувати про подальше збільшення рівня нечутливих штамів *S. pneumoniae* в Україні до пеніциліну, цефуросиму та макролідів. Слід відмітити появу 3 % штамів збудника резистентних до амоксицилін/клавуланату та 2 % штамів – до цефтриаксону. В той же час відмічається суттєве зменшення відсотка нечутливих штамів *S. pneumoniae* до ко-тримоксазолу, що пов'язано з обмеженням використання даного антибіотика в останні роки в нашій країні.

H. influenzae

Гемофільна паличка є другим за частотою збудником, який виділяють від хворих із НП. Мікробіологічні особливості *H. influenzae*, а саме здатність виробляти бета-лактамази – ферменти, які визначають формування стійкості до багатьох антибіотиків, зумовлюють необхідність оцінки розповсюдженості і структури резистентності даного збудника. На сьогоднішній день рівень β -лактамазопродукуючих штамів *H. influenzae* в деяких регіонах світу складає 38 %. За результатами дослідження в 2011–2013 рр. (рис. 2) частота резистентних штамів гемофільної палички в Україні по відношенню до кларитроміцину складала 1,5 %, до ампіциліну – 4,5 %. Крім того, 1,5 % штамів збудника мали проміжну чутливість до ампіциліну. Звертає на себе увагу і той факт, що нечутливими до ко-тримоксазолу були 40,3 % штамів *H. influenzae*.

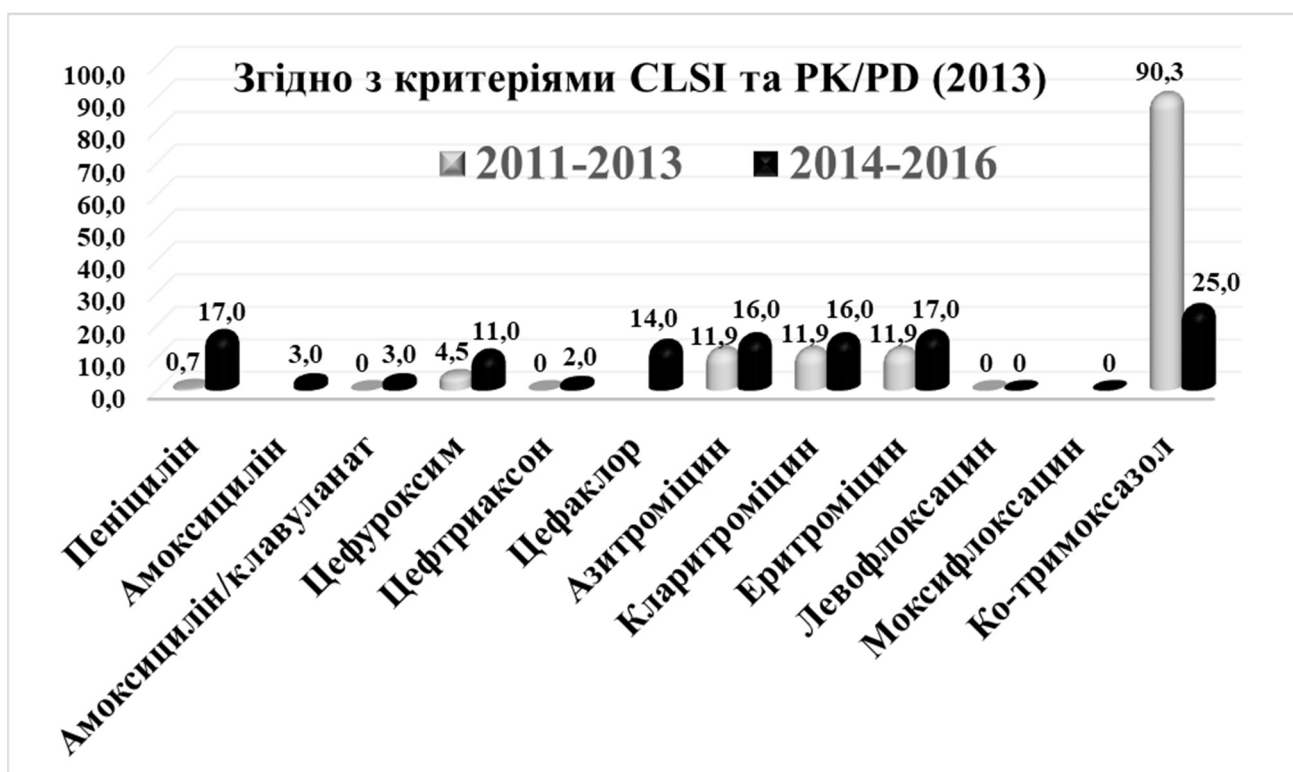


Рисунок 1 – Розповсюдженість (%) нечутливих (резистентних та помірнорезистентних) штамів *S. pneumoniae* до антибіотиків в Україні в 2011–2013 та 2014–2016 рр.

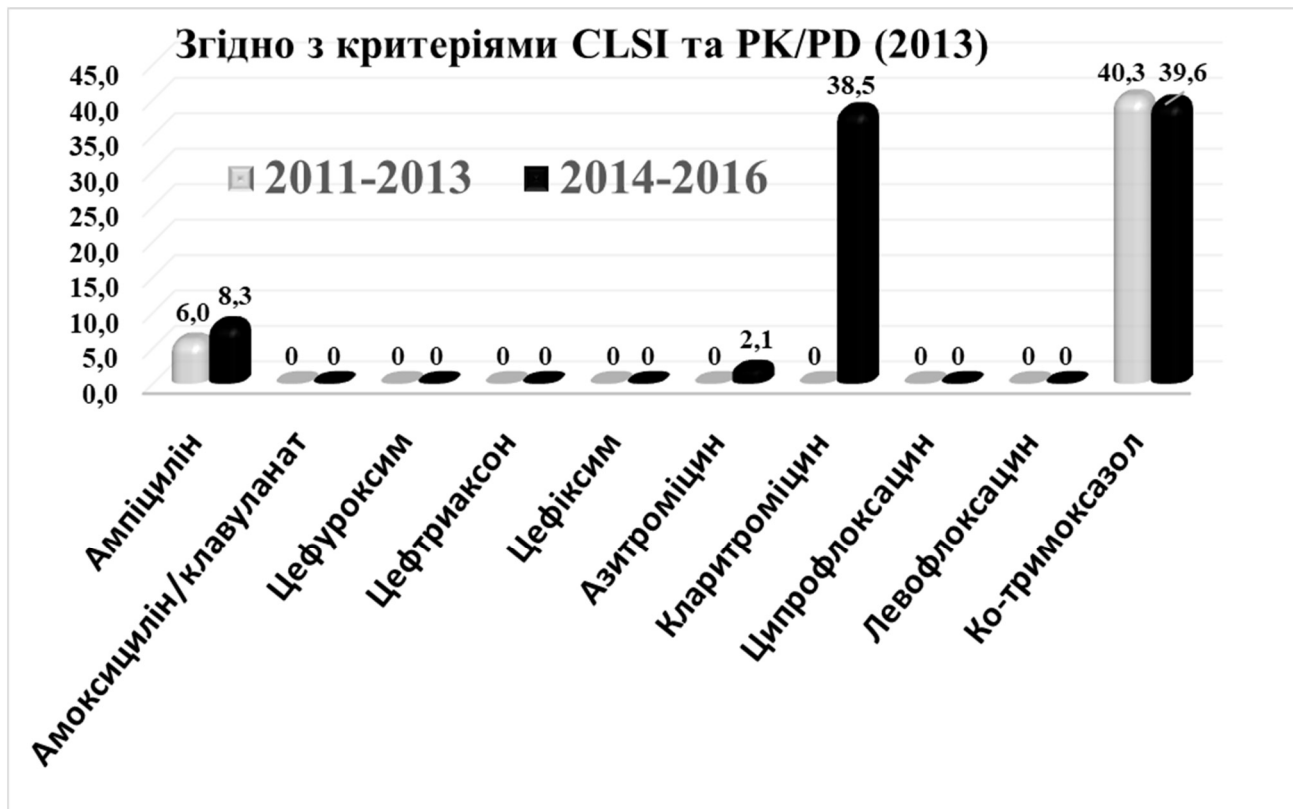


Рисунок 2 – Розповсюдженість (%) нечутливих (резистентних та помірнорезистентних) штамів *H. influenzae* до антибіотиків в Україні в 2011–2013 та 2014–2016 рр.

До всіх інших антибіотиків зберігалась чутливість у 100 % випадків. Дані, отримані в 2014–2016 рр., свідчать, в першу чергу, про значний ріст частоти нечутливих штамів *H. influenzae* до кларитроміцину (38,5 %). До інших протестованих антибіотиків збудник практично зберіг попередній рівень чутливості.

Таким чином, на сьогоднішній день в Україні відсутні значні загрози щодо стану резистентності основних збудників НП до антибактеріальних препаратів. В той же час низька чутливість *S. pneumoniae* і *H. influenzae* до ко-тримоксазолу дають підстави утриматись від емпіричного застосування даного антибіотика у хворих із НП. Що стосується суттєвого рівня стійкості *H. influenzae* до кларитроміцину, то слід із обережністю його використовувати в лікуванні хворих на НП, хоча необхідно враховувати його більшу активність *in vivo*, ніж *in vitro*.

5 Діагностика НП

В загальному вигляді **найбільш вагомі особливості клінічних та рентгенологічних ознак НП** можуть бути сформульовані таким чином:

1. У незначної частини хворих клінічний перебіг НП може залежати від її етіології. Так, для пневмококової пневмонії характерні гострий початок, висока лихоманка, біль в грудях; для легіонельозної — діарея, неврологічна симптоматика, нерідко тяжкий перебіг захворювання, порушення функції печінки; для мікоплазменої — м'язовий та головний біль, симптоми інфекції верхніх дихальних шляхів. Однак у більшості випадків за даними аналізу клініко-рентгенологічної картини захворювання неможливо визначити ймовірну етіологію НП.
2. Такі ознаки НП, як гострий початок, лихоманка, біль в грудях та ін., можуть бути відсутніми, особливо в ослаблених хворих та в осіб похилого віку.
3. Близько 25 % хворих на НП у віці більше 65 років відсутня лихоманка, а лейкоцитоз відзначають у 50–70 % з них. При цьому нерідко основними клінічними симптомами можуть бути втомлюваність, слабкість, нудота, анорексія, біль в животі, порушення свідомості, а також симптоми декомпенсації серцево-судинних захворювань.
4. Пізня діагностика та затримка із початком проведення антибактеріальної терапії (понад 4 год) зумовлюють погіршення прогнозу перебігу захворювання.
5. Плевральний випіт, виникнення якого (зазвичай у невеликій кількості) не залежить від виду збудника НП, однак ускладнює перебіг захворювання в 10–25 % випадків.
6. Утворення порожнин розпаду в легенях не є характерним для пневмококової, мікоплазменої та хламідійної пневмонії, а здебільшого свідчить на користь стафілококової інфекції, аеробних грамнегативних збудників кишкової групи та анаеробів.

7. Ретикулонодулярна інфільтрація в базальних відділах легень характерна для мікоплазмової пневмонії (однак у 20 % випадків мікоплазмова пневмонія може супроводжуватись вогнищево-зливною інфільтрацією в проекції декількох сегментів або навіть частки легені).

На жаль, при НП немає не одної специфічної ознаки або комбінації ознак, які б із упевністю дали змогу поставити достовірний діагноз цього захворювання. Тому нерідко має місце як гіпо-, так і гіпердіагностика НП, що, безумовно, відображається на результатах лікування. Діагностический алгоритм при підозрі на НП повинен включати: збір анамнезу, оцінку скарг, фізикальне обстеження, комплекс лабораторних та інструментальних досліджень, об'єм яких визначається тяжкістю перебігу НП, наявністю і характером ускладнень, супутніми захворюваннями.

Скарги хворого та анамнез захворювання. Найбільш частими скаргами хворого на НП є: лихоманка, кашель, задишка, відділення мокротиння (особливо гнійного) та біль в грудях, що пов'язана з диханням або кашлем. Пацієнти з НП часто скаржаться на немотивовану слабкість, утомлюваність, озноби, сильне потовиділення в нічний час. Виникнення та розвиток НП може починатися з симптомів ураження верхніх дихальних шляхів (біль в горлі, нежить тощо). При тяжкій НП клінічна картина може доповнюватися розвитком септичного шоку, гострої легеневої недостатності та іншої органної дисфункції. 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 НП, але достатній для встановлення попереднього клінічного діагнозу. Однак приблизно у 20 % хворих об'єктивні ознаки НП можуть відрізнятися від типових або ж бути відсутніми. В осіб старших вікових груп та/або при неадекватній «іmunній» відповіді в картині захворювання при відсутності лихоманки на передній план можуть вийти сплутаність свідомості та/або загострення/декомпенсація супутніх захворювань.

Збір анамнезу, оцінка соціального стану та сімейно-побутових умов важливі для уточнення факторів ризику, асоційованими з інфікуванням конкретними збудниками НП (табл. 4), та диференціальної діагностики пневмонії з іншими захворюваннями.

Фізикальне обстеження. Типовими об'єктивними проявами НП вважають: підсилення голосового тремтіння, притуплений або тупий перкуторний звук над зоною враженої частки легені, ослаблене та/або жорстке бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітації. Вираженість цих ознак залежить від стану пацієнта на початку захворювання, тяжкості перебігу НП, об'єму та локалізації ураження легеневої паренхіми, віку, наявності супутніх захворювань.

Лабораторна діагностика. Всім хворим на НП рекомендується загальний аналіз крові з визначенням рівня еритроцитів, гематокриту, лейкоцитів, лейкоцитарної формули та тромбоцитів. Дані клінічного аналізу крові не дозволяють визначити потенційного збудника пневмонії. Однак лейкоцитоз вище $10\text{--}12 \cdot 10^9/\text{л}$ свідчить про високу ймовірність бактеріальної інфекції, а лейкопенія нижче $4 \cdot 10^9/\text{л}$ або лейкоцитоз вище $25 \cdot 10^9/\text{л}$ є несприятливими прогностичними ознаками.

Результати біохімічних аналізів крові (функціональні тести печінки та нирок, глікемія та ін.) не надають якої-небудь специфічної інформації, однак, за наявності відхилень від нормальних значень, свідчать про ураження ряду органів/систем, що має певне клінічне та прогностичне значення.

В останні роки у госпіталізованих пацієнтів із метою диференційної діагностики НП від інших інфекцій нижніх дихальних шляхів та визначення тяжкості перебігу захворювання все більше уваги приділяється дослідженню сироваткового рівня С-реактивного білка (СРБ) та прокальцитоніну. Встановлено, що найвищу концентрацію СРБ спостерігають у пацієнтів із тяжким перебігом пневмококової або легіонельозної пневмонії. Як вважають експерти NICE (2014), при рівні СРБ менше 20 мг/л призначати антибактеріальну терапію недоцільно; при рівні 20–100 мг/л необхідно призначати антибіотики тільки при погіршенні стану; при рівні > 100 мг/л слід обов'язково використовувати антибактеріальну терапію. Концентрація прокальцитоніну, за різними даними, $\geq 0,5$ нг/л свідчить про бактеріальну етіологію НП та необхідність застосування антибіотиків, а його рівень ≥ 2 нг/мл корелює з тяжким перебігом захворювання і може бути предиктором розвитку ускладнень та несприятливого наслідку (категорія доказів С).

За наявності у хворого плеврального випоту та умов для безпечного проведення плевральної пункції (візуалізація на латерограмі рідини, яка вільно переміщується, із товщиною шару більше 1 см) слід проводити дослідження плеврального випоту із визначенням кількості лейкоцитів та лейкоцитарної формули, рН, активності лактатдегідрогенази, кількості білка; пофарбувати мазки за Грамом та на кислотостійкі бактерії; провести засів на виявлення аеробів, анаеробів та мікобактерій.

За наявності гострої ДН із $\text{SpO}_2 < 90\%$ по даним пульсоксиметрії та в усіх випадках тяжкого перебігу НП рекомендується дослідження газів артеріальної крові з визначенням PaO_2 , PaCO_2 , рН, бікарбонатів, лактату. Якщо визначення парціальної напруги кисню та вуглекислого газу (PaO_2 та PaCO_2), а також SaO_2 потребують пункції артерії та використання малодоступних та вартісних у експлуатації газоаналізаторів, то SpO_2 визначається неінвазивно з допомогою пульсоксиметра. Рівень SpO_2 практично завжди співпадає з таким SaO_2 і має чітку кореляцію із величиною PaO_2 (за кривою дисоціації оксигемоглобіну).

При тяжкій НП показано дослідження *коагулограми* з визначенням протромбінового часу, міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), активованого часткового тромбінового часу (АЧТЧ).

Мікробіологічне (бактеріологічне та вірусологічне) дослідження при НП спрямоване на ідентифікацію збудника захворювання в матеріалі, отриманому з вогнища інфекції. Матеріал для дослідження необхідно забирати до початку антимікробної терапії. Проте, незважаючи на труднощі, пов'язані з проведенням мікробіологічного дослідження у повному обсязі, необхідність виконання такого дослідження не повинна призводити до зволікання з призначенням антимікробної терапії.

Стандартними бактеріологічними методами дослідження є бактеріоскопія пофарбованих за Грамом мазків мокротиння та засів мокротиння, яке отримане при глибокому відкашлюванні. Високу діагностичну цінність має матеріал, який отриманий під час проведення бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ) та бронхоскопії, з використанням «захищених» щіток. В той же час, матеріал, що отриманий при транстрахеальній аспірації, має нижчу діагностичну цінність, а мазки з інтубаційних трубок, зівя і трахеостоми взагалі малоінформативні.

Під час збору та дослідження мокротиння слід дотримуватись таких правил:

- мокротиння необхідно збирати до початку антибактеріальної терапії, краще вранці до їжі, після ретельного полоскання порожнини рота кип'яченою водою;
- пацієнт повинен бути проінструктований щодо необхідності отримання для дослідження вмісту нижніх дихальних шляхів, але не рото- або носоглотки;
- мокротиння необхідно збирати в стерильні контейнери; термін зберігання мокротиння в контейнерах не повинен перевищувати 1–2 год при кімнатній температурі.

Перед початком мікробіологічного дослідження мокротиння необхідно провести бактеріоскопію мазків, пофарбованих за Грамом. За наявності в мазку менше 25 лейкоцитів та більше 10 епітеліальних клітин в полі зору (при дослідженні не менше 8–10 полів зору при малому збільшенні) подальше дослідження недоцільне, оскільки у такому випадку з високою вірогідністю можна стверджувати, що матеріал, який вивчають, є вмістом ротової порожнини.

Виявлення у мазках значної кількості грамнегативних або грампозитивних мікроорганізмів з типовою морфологією (грампозитивні ланцетовидні диплококи – *S. pneumoniae*; скупчення грампозитивних коків у вигляді грон – *S. aureus*, грамнегативні кокобацили – *H. influenzae*) може бути орієнтиром у виборі препаратів для призначення емпіричної антибіотикотерапії.

Діагностичну цінність результатів мікробіологічного дослідження мокротиння оцінюють як високу, якщо кількість виявленого в ньому потенційного збудника захворювання

становить 10^6 колонієутворюючих одиниць (КУО)/мл або більше. Інтерпретацію результатів бактеріоскопії та засіву мокротиння слід проводити з урахуванням клінічних даних.

У пацієнтів з тяжким перебігом НП доцільним є проведення також мікробіологічного дослідження крові, яке слід проводити за наступними правилами:

1. Для отримання гемокультури доцільно застосовувати комерційні флакони з поживним середовищем.
2. Місце венепункції обробляти спочатку 70 % етиловим спиртом, а потім 1–2 % розчином йоду.
3. Після висихання антисептика з кожної вени забирати не менш 10 мл крові (оптимальне співвідношення кров/середовище повинно бути 1:5–1:10). Місця венепункції не можна торкатись після обробки антисептиком.
4. Транспортування матеріалу до лабораторії необхідно здійснювати при кімнатній температурі негайно після його отримання.

Інвазивні методи діагностики слід застосовувати в разі тяжкого перебігу захворювання, неможливості отримати придатні для дослідження зразки мокротиння, за підозри на туберкульоз легень при відсутності продуктивного кашлю, за наявності «обструктивної пневмонії» на тлі бронхогенної карциноми або при аспірації сторонніх тіл в бронхи. Серед таких методів найбільш розповсюдженими є: фібробронхоскопія з БАЛ або «захищеною» браш-біопсією слизової оболонки бронха, транстрахеальна аспірація, трансторакальна біопсія та ін. Можливо використовувати спеціальні катетери, які дозволяють проводити БАЛ без фібробронхоскопу (міні-БАЛ). Застосування інвазивних методів дослідження є доцільним у хворих, які перебувають на штучній вентиляції легень (ШВЛ).

Вимоги до транспортування та зберігання матеріалу, отриманого за допомогою інвазійного методу, такі самі, як і для мокротиння. Первинну оцінку матеріалу проводять за даними аналізу мазка, пофарбованого за Грамом, однак мікробіологічне дослідження отриманого за допомогою інвазійного методу матеріалу слід проводити незалежно від його клітинного складу.

Результати дослідження визнають діагностично значущими, якщо в матеріалі БАЛ концентрація потенційного збудника захворювання складає 10^4 КУО/мл і вище, а отриманого за допомогою «захищених» щіток — 10^3 КУО/мл і вище.

Для експрес-діагностики бактеріальних та вірусних збудників рекомендується використання швидких імунохроматографічних тестів та полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). На сьогоднішній день існують імунохроматографічні тести для ідентифікації антигенів таких збудників як *L. pneumophila* (1-й серотип) та *S. pneumoniae* в сечі, вірусів грипу А і В, аденовірусу та риносинтиціального вірусу в змивах з носоглотки. Згідно даних

епідеміологічних досліджень доля *L. pneumophila* серогрупи I складає 80–95 % всіх випадків негоспітального легіонельозу. Чутливість тесту варіює від 70 до 90 %, а специфічність – сягає 99 %. Однак, доцільність рутинного використання даного експрес-тесту у госпіталізованих хворих НП поки залишається не визначеною. Показом для його застосування може бути тяжкий перебіг захворювання, відомі фактори ризику легіонельозної пневмонії (наприклад, недавня мандрівка), неефективність стартової АБТ β -лактамами антибіотиками за умови їх адекватного вибору. Слід мати на увазі, що негативний результат тесту не виключає діагнозу легіонельозної пневмонії, оскільки він не валідований для виявлення *L. pneumophila* інших серогруп і легіонел інших видів.

Пневмококовий експрес-тест продемонстрував сприйнятливу чутливість (50–80 %) і досить високу специфічність (більше 90 %) при НП у дорослих. Його використання найбільш перспективне при неможливості отримання якісного зразка мокротиння у пацієнтів, які вже застосовували системну АБТ, оскільки попередній прийом антибіотиків суттєво знижує інформативність культурального дослідження.

Для встановлення етіології НП в останній час застосовується класична або звичайна ПЛР, ПЛР із зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР), мультиплексна ПЛР на 19 вірусних та 7 бактеріальних патогенів, ПЛР з детекцією продукту ампліфікації в реальному часі. Цей метод є перспективним для виявлення таких збудників, як *M. pneumoniae* і *C. pneumoniae*, а також респіраторних вірусів, в тому числі вірусу грипу А (H1N1–Каліфорнія).

Для підвищення ефективності етіологічної діагностики НП слід використовувати алгоритм, наведений на рисунку 3.

Інструментальна діагностика. Вона включає в себе променеві методи діагностики (рентгенографія та комп'ютерна томографія органів грудної порожнини), пульсоксиметрію, ультразвукове дослідження, фібробронхоскопію, електрокардіографічне дослідження.

Найбільш важливим діагностичним дослідженням хворих на НП є **рентгенографія органів грудної клітки (ОГК)**, яку необхідно виконувати в двох проекціях (пряма та бокова) з метою підвищення інформативності цього методу обстеження. При невідомій локалізації запального процесу доцільно виконувати знімок у правій боковій проекції. В практичній роботі повноформатна плівкова рентгенографія може бути замінена крупнокадровою флюорографією або цифровою флюорографією, яка в таких випадках виконується в аналогічних проекціях. Рентгеноскопія в теперішній час не є обов'язковою і, тим більше, первинною методикою рентгенологічного дослідження хворих на пневмонію.

Рентгенологічне обстеження слід проводити на початку захворювання і не раніше ніж через 14 днів після початку антибактеріального лікування. Воно може бути виконане і в більш ранні терміни при виникненні ускладнень або суттєвій зміні клінічної картини захворювання.

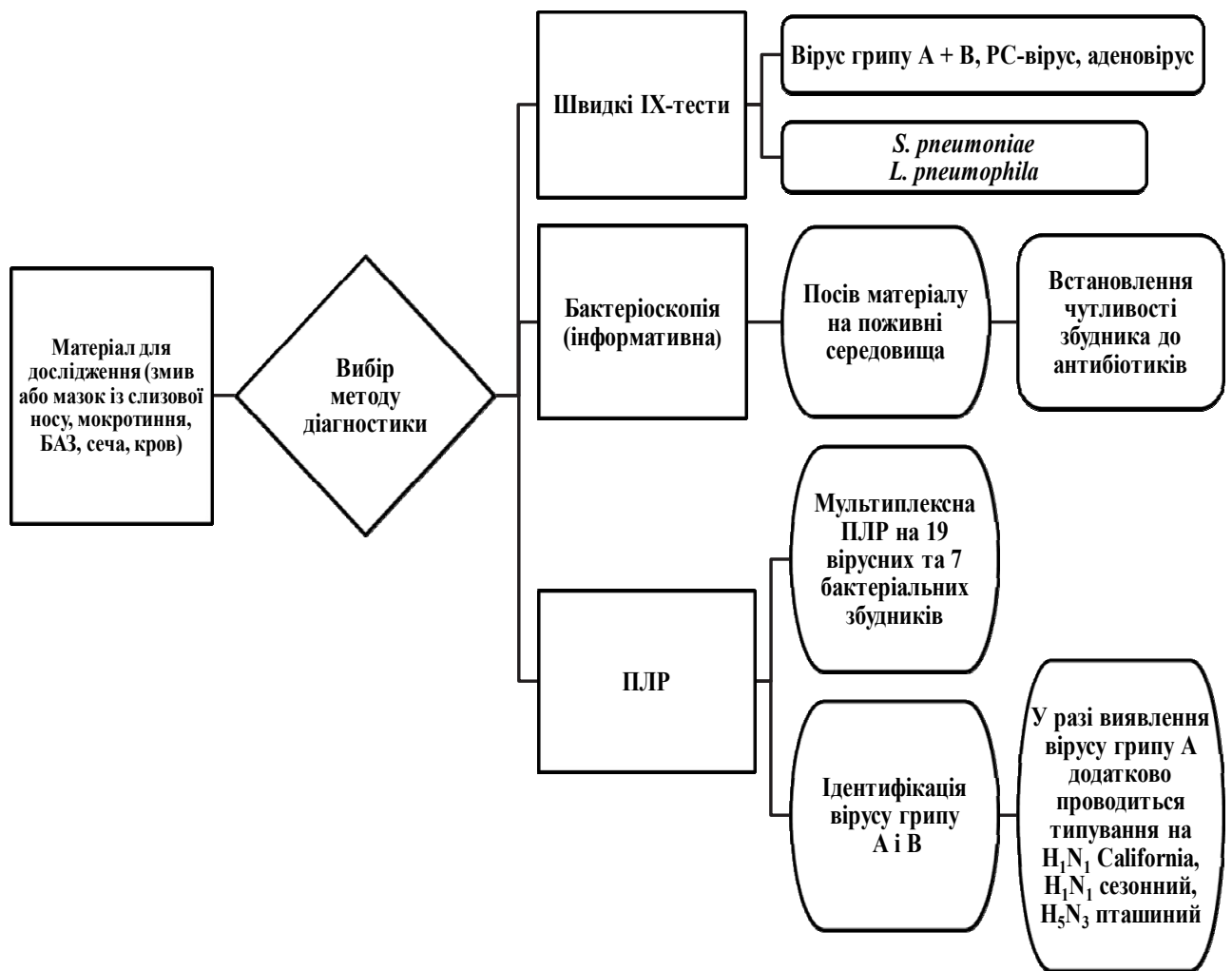


Рисунок 3 – Алгоритм етіологічної діагностики негоспітальної пневмонії

Основна рентгенологічна ознака НП – локальне зниження повітряності легеневої тканини (інфільтрація) за рахунок накопичення запального ексудату в респіраторних відділах. Зміни частіше носять односторонній характер, розповсюджуються на один чи два бронхолегеневих сегменти. Рентгенологічна картина НП визначається типом інфільтрації легеневої тканини та стадією запального процесу.

Альвеолярний тип інфільтрації (консолідація) спостерігають при заповненні запальним ексудатом альвеол, альвеолярних мішків, альвеолярних ходів та респіраторних бронхіол. В результаті частина легеневої тканини стає безповітряною. Особливістю є середня інтенсивність тіні ущільниної ділянки легені, тканинна щільність при комп'ютерній томографії (КТ), а також видимість в зоні ущільнення повітряних просвітів бронхів (симптом повітряної бронхографії). Такий тип змін визначається як плевропневмонія. Плевропневмонія частіше зустрічається при інфікуванні бактеріальними збудниками, особливо пневмококом.

Інтерстиціальний тип інфільтрації (матове скло) спостерігають при заповненні запальним екссудатом міжальвеолярних просторів. При рентгенологічному дослідженні характеризується низькою (малою) інтенсивністю тіні ущільненої ділянки. Більш достовірно симптом матового скла визначають при КТ легень високої роздільної здатності – видимість стінок бронхів та елементів судинного малюнку в ділянці інфільтрації. Такі пневмонічні інфільтрати визначаються як інтерстиціальні. Зазвичай вони не мають чіткої симптоматики при фізикальному обстеженні та можуть бути не виявленими при рентгенографії. Частіше інтерстиціальні пневмонічні інфільтрати виникають при небактеріальній пневмонії.

Цінність рентгенологічного дослідження полягає не тільки в самому факті візуалізації пневмонічної інфільтрації, тобто у верифікації діагнозу пневмонії (як правило, за наявності відповідних клінічних ознак), а й в оцінці динаміки патологічного процесу та повноти одужання. Крім того, рентгенографія дає можливість проведення диференційної діагностики з іншими захворюваннями.

Виявлення запальних змін у легеневій тканині залежить від виду методики рентгенологічного дослідження і правильності її виконання. Найбільш інформативною методикою є КТ. Показаннями до застосування КТ ОГК є:

1. Відсутність змін в легеневих полях на рентгенівських знімках або ці зміни опосередковані (наприклад, зміна легеневого малюнку) у пацієнта з очевидною клінічною симптоматикою пневмонії.
2. Наявність нетипових для пневмонії змін за даними рентгенологічного дослідження хворого з підозрою на пневмонію (за клінічними ознаками).
3. Рецидивуюча пневмонія, при якій інфільтративні зміни виникають у тій же частці (сегменті), що і в попередньому епізоді захворювання.
4. Пневмонія з затяжним перебігом, при якій інфільтративні зміни у легеневій тканині зберігаються довше ніж протягом одного місяця.

Тривалість зворотного розвитку пневмонії може відрізнитись у широкому діапазоні, але зазвичай складає 3–6 тиж. Рентгенологічні прояви НП із затяжним перебігом зберігаються більш тривалий час ніж клінічні симптоми, проте вони не є підставою для продовження або завершення антибіотикотерапії.

Усім пацієнтам із підозрою на НП рекомендується **пульсоксиметрія** з вимірюванням SpO_2 для виявлення ДН та оцінки вираженості гіпоксемії. Пульсоксиметрія є простим та надійним скринінговим методом, що дозволяє виявляти пацієнтів із гіпоксемією, які потребують респіраторної підтримки.

Усім госпіталізованим пацієнтам із НП рекомендується **ЕКГ** в стандартних відведеннях.

Усім пацієнтам із НП в випадку підозри на наявність парапневмонічного ексудативного плевриту рекомендується трансторакальне **ультразвукове дослідження грудної порожнини (УЗД)**. Цей метод дозволяє з високою чутливістю та специфічністю виявляти наявність плеврального випоту, оцінювати його характеристики (вірогідний трансудат або ексудат), виявляти пацієнтів із підозрою на наявність емпієми плеври.

В останні роки з'явилися дані щодо можливості використання УЗД (виконують за спеціальним протоколом) в якості рутинного методу обстеження грудної порожнини для виявлення легеневої консолідації, експрес-діагностики пневмотораксу, набряку легень, наявності плеврального випоту.

Першою характерною УЗ-ознакою консолідації пневмонічного походження є Tissue-like sign (тканинна ознака). У нормі тканину легені при ультразвуковому дослідженні не видно, візуалізується тільки ехогенна плевральна лінія з артефактами, які відходять від неї. У хворих на НП в наслідок запалення та набряку тканини легені, скупчення значної кількості рідини, стає видимою консолідація при ультразвуковому дослідженні. При цьому тканина легені ультрасонографічно візуалізується і нагадує тканину печінки (ультразвукова «гепатизація» тканини легені).

Другою характерною УЗ-ознакою консолідації пневмонічного походження є Shred sign (ознака нерівного, «рваного» краю). При ультразвуковому дослідженні безповітряні ділянки легеневої тканини з інфекційним ураженням найчастіше мають вигляд субплевральної гіпоехогенної зони з нерівними краями, різної форми і розміру. Поверхневою межею субплевральної консолідації є плевральна лінія, найчастіше представлена рівною лінією, в той час, як глибока (нижня) межа консолідації представлена нерівною «рваною» лінією. Ця нерівна «рвана» лінія (shred line) має гіперехогенний вигляд, так як окреслює зону консолідації на кордоні із здоровою аерованою тканиною легені. Коли одночасно виявлені УЗ-ознаки «tissue-like sign» і «shred sign» чутливість ультразвукового методу при діагностиці консолідації інфекційного походження досягає 90 % і специфічність 98 %, як при КТ-дослідженні («золотий стандарт»).

Чутливість залежить від локалізації і площі прилягання зони консолідації до вісцеральної плеври. Дрібні або атипово і глибоко розташовані зони консолідації складно або неможливо виявити при ультрасонографічному дослідженні.

Ультразвукове дослідження легень також дозволяє оцінювати ефективність лікування хворих на пневмонію шляхом дослідження в динаміці – порівняння з попередніми результатами. Це дає можливість виявити ускладнення пневмонії (плеврит, емпієма) і вчасно відкоригувати лікувальну тактику.

Таким чином, неінвазивність, швидкість виконання, відсутність необхідності в транспортуванні хворих дозволяє вважати УЗД легень перспективним «приліжковим» методом діагностики НП, що особливо актуально для пацієнтів ВІТ.

Слід відзначити, що, на думку більшості експертів, **фібробронхоскопія** не є рутинним діагностичним дослідженням у хворих на НП і необхідність її проведення повинна бути зумовлена клінічною доцільністю — для виключення локальної бронхіальної обструкції та отримання матеріалу з нижніх дихальних шляхів.

6 Критерії діагнозу НП

Діагноз НП є **визначеним** (*категорія доказів А*) за наявності у хворого рентгенологічно підтвердженої вогнищевої інфільтрації легеневої тканини та не менше двох клінічних ознак із нижче наведених:

- гострий початок захворювання з температурою тіла вище 38 °С;
- кашель з виділенням мокротиння;
- фізикальні ознаки (притуплений або тупий перкуторний звук, ослаблене та/або жорстке бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітації);
- лейкоцитоз (більше $10 \times 10^9/\text{л}$) та/або паличкоядерний зсув (більше 10 %).

За відсутності або неможливості отримання рентгенологічного підтвердження наявності вогнищевої інфільтрації в легенях діагноз НП є **неточним/невизначеним** (*категорія доказів А*). При цьому діагноз захворювання встановлюють з урахуванням даних епідеміологічного анамнезу, скарг хворого та виявлених у пацієнта відповідних фізикальних ознак. Слід зазначити, що за такої ситуації діагноз НП отримує рентгенологічне підтвердження лише у 22 % випадків.

Наявність НП **малоймовірна** (*категорія доказів А*) у хворих з лихоманкою, скаргами на кашель, задишку, виділення мокротиння та/або біль у грудях за відсутності фізикальних ознак та неможливості проведення рентгенологічного дослідження органів грудної клітки.

Діагностика НП, що базується на результатах фізикального і рентгенологічного обстеження, може бути прирівняна лише до синдромного діагнозу; нозологічним він стає лише після визначення збудника захворювання. Певну допомогу для прогнозування етіології НП надає ретельне вивчення епідеміологічного анамнезу (*категорія доказів В і С*) (табл. 4).

Необхідно також враховувати і особливості клінічного перебігу НП в залежності від її етіології (*категорія доказів В і С*). Так, для пневмококової НП характерний гострий початок, висока температура тіла (більше 38,3 °С), біль у грудях; для легіонельозної – діарея, неврологічна симптоматика, тяжкий перебіг захворювання, порушення функції печінки; для мікоплазмової – м'язовий та головний біль, симптоми інфекції верхніх дихальних шляхів. Не

дивлячись на те, що в окремих випадках є зв'язок між збудником НП та її клінічними і рентгенологічними проявами, особливості клініко-рентгенологічного перебігу НП не можуть бути адекватними предикторами етіології захворювання (категорія доказів В). При цьому конкретні клінічні прояви частіше пов'язують не з біологією збудника, а з такими факторами макроорганізму, як вік пацієнта, наявність або відсутність супутніх захворювань (категорія доказів В). У зв'язку з цим розподіл НП на «типову» (що викликана, перш за все, *S. pneumoniae*) та «атипову» (зумовлену *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*) не має особливого клінічного сенсу. Для встановлення етіології НП проводять бактеріоскопію пофарбованого за Грамом мазку мокротиння та культуральне дослідження мокротиння. Таке дослідження є обов'язковим у стаціонарі і необов'язковим в амбулаторних умовах. Однак, оскільки чутливість методів бактеріологічного дослідження обмежена, етіологію НП не вдається встановити у 25–60 % випадків (категорія доказів В і С).

Таблиця 4 – Фактори ризику розвитку НП відомої етіології

Умови виникнення	Вірогідні збудники
Алкоголізм	<i>S. pneumoniae</i> , анаероби, аеробні грам (-) бактерії (частіше <i>K. pneumoniae</i>)
ХОЗЛ/паління	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Legionella spp.</i>
Декомпенсований цукровий діабет	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i>
Перебування в будинках для осіб похилого віку	<i>S. pneumoniae</i> , представники родини <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>C. pneumoniae</i> , анаероби
Несанована порожнина рота	Анаероби
Епідемія грипу	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i>
Передбачувана масивна аспірація	Анаероби
Розвиток НП на тлі бронхоектазів, муковісцидозу	<i>P. aeruginosa</i> , <i>B. cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
Ін'єкційні наркомани	<i>S. aureus</i> , анаероби
Локальна бронхіальна обструкція (наприклад, бронхогенна карцинома)	Анаероби
Контакт з кондиціонерами, зволожувачами повітря, системами охолодження води	<i>L. pneumophila</i>
Спалах захворювання в закритому організованому колективі (наприклад, учні, військовослужбовці)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>

7 Диференційна діагностика НП

НП диференціюють більш ніж із 100 захворюваннями інфекційної та неінфекційної природи – інфільтративний туберкульоз легень, злоякісні новоутворення та метастази в

легеневу паренхіму, тромбоемболія легеневої артерії, загострення ХОЗЛ і БА, декомпенсація хронічної серцевої недостатності, лікарські ураження легень, васкуліти та ін. (табл. 5).

Таблиця 5 – Неінфекційні причини вогнищево-інфільтративних змін у легенях

Новоутворення Первинний рак легені (особливо так звана пневмонічна форма бронхоальвеолярного раку) Ендобронхіальні метастази Аденома бронха Лімфома
Тромбоемболія легеневої артерії та інфаркт легені
Імунопатологічні захворювання Системні васкуліти Вовчаковий пневмоніт Алергічний бронхолегеневий аспергільоз Облітеруючий бронхіоліт з пневмонією, що зорганізується Ідіопатичний легеневий фіброз Еозинофільна пневмонія Бронхоцентричний гранулематоз
Інші захворювання/патологічні стани Застійна серцева недостатність Медикаментозна (токсична) пневмопатія Аспірація стороннього тіла Саркоїдоз Легеневий альвеолярний протеїноз Ліпоїдна пневмонія Круглястий ателектаз

За наявності факторів ризику затяжного перебігу НП, але якщо при цьому спостерігається клінічне покращання, через 4 тиж доцільно провести контрольне рентгенологічне дослідження органів грудної клітки. Якщо ознаки клінічного покращання відсутні та/або у пацієнта наявні фактори ризику затяжного перебігу НП, тоді, безумовно, показане негайне додаткове обстеження хворого – КТ органів грудної клітки, фібробронхоскопія та ін. (рис. 6).

8 Оцінка тяжкості перебігу НП та вибір місця лікування хворого

Вибір місця лікування – важливе запитання для лікаря після встановлення діагнозу НП, оскільки воно визначає об'єм лікувально-діагностичних процедур та витрати на лікування. Згідно із сучасними принципами ведення дорослих пацієнтів, хворих на НП, значну їх частку слід лікувати в амбулаторних умовах. З іншого боку, на будь-яких етапах обстеження слід відокремлювати найбільш тяжких пацієнтів, які повинні щонайшвидше потрапляти до ВІТ де окрім невідкладної антибіотикотерапії повинні отримувати ще цілу низку невідкладних лікувальних заходів. Підхід до тяжкої пневмонії, як до невідкладного стану, і «агресивна» ресусцитація поліпшують результати лікування таких пацієнтів (*категорія доказів B*). Навпаки, затримка з переведенням хворого з тяжкою НП до ВІТ є незалежним фактором ризику підвищення летальності (*категорія доказів B*). У зв'язку з цим особливе значення приділяють визначенню критеріїв або показань до госпіталізації, які базуються на низці відомих клініко-лабораторних шкал. Серед них найбільше розповсюдження в світі отримали шкали PORT, CURB/CRB-65, SMART-COP, а також «великі» та «малі» критерії тяжкості стану хворого (IDSA/ATS).

В **шкалі PORT**, розробленій за результатами дослідження the Pneumonia Patient Outcomes Research Team, передбачено визначення 20 параметрів (рис. 4). Оцінка отриманих показників дозволяє встановлювати **індекс тяжкості пневмонії (PSI – pneumonia severity index)**, прогнозувати ризик летального наслідку та формувати рекомендації стосовно місця лікування і пріоритетних напрямків емпіричної АБТ.

У хворих віком менше 50 років за відсутності супутніх захворювань та небезпечних функціональних порушень ризик летального наслідку дуже малий (клас I ризику). У пацієнтів старше 50 років оцінюють (у балах) дані щодо віку, статі, наявності супутніх захворювань, небезпечних функціональних порушень, а також результати лабораторних і рентгенологічних досліджень (табл. 6).

Відповідно до сумарної бальної оцінки ознак захворювання (прогностичних критеріїв) визначають II–V клас ризику летального наслідку при НП (табл. 7).

Пацієнти з ризиком I–II класу мають мінімальну ймовірність летального наслідку і можуть лікуватися амбулаторно. Пацієнти з ризиком III класу лікуються також амбулаторно або можуть нетривалий час (до 4 діб) перебувати у стаціонарі. Ті хворі, у кого сумарна бальна оцінка відповідає IV і V класу ризику, безумовно підлягають госпіталізації. У пацієнтів з ризиком V класу, необхідно вирішувати питання щодо термінового переведення таких хворих до відділення інтенсивної терапії (ВІТ).

Однак ці прогностичні критерії не дозволяють врахувати низку важливих аспектів, зокрема соціальних (можливість здійснення адекватної терапії і догляду в домашніх умовах).



Рисунок 4 – Алгоритм прогнозу класу ризику летального наслідку у хворих на НП (шкала PORT)

Тим часом значну кількість пацієнтів з НП госпіталізують саме за соціальними показаннями або з приводу загострення супутньої патології (25–50 % від числа усіх госпіталізованих). Слід зауважити, що наведені критерії можуть бути використані не в усіх лікувальних закладах, оскільки для розрахунку класу ризику потрібен відповідний рівень лабораторної служби. Ці обставини істотно обмежують можливість використання цієї методики у вітчизняній медичній практиці. У таких випадках можна використовувати більш спрощені системи, якими є прогностичні **шкали CURB-65/CRB-65**.

В шкалі CURB-65 передбачена оцінка 5 параметрів – порушення свідомості, підвищення рівня азоту сечовини > 7 ммоль/л, частоти дихання, рівня систолічного та діастолічного артеріального тиску, віку хворого.

Таблиця 6 – Оцінка факторів ризику летального наслідку у хворих на НП для обчислення індексу тяжкості пневмонії (PSI – pneumonia severity index)

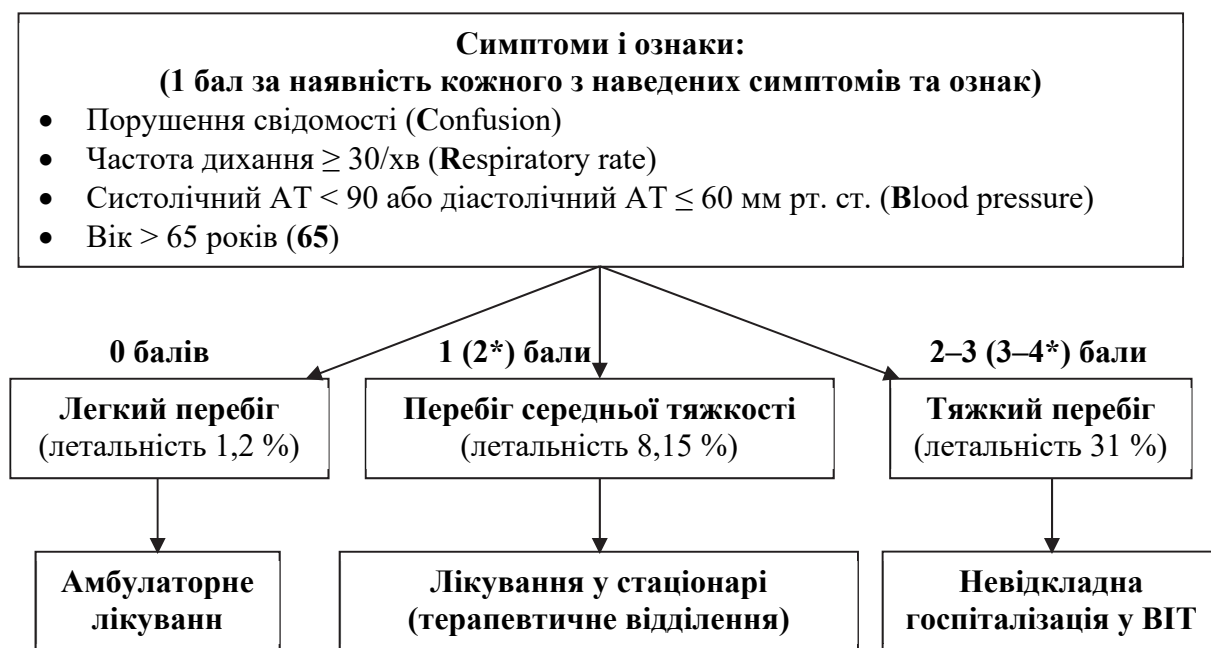
Ознака	Кількість балів
Демографічні фактори	
Вік:	
чоловіки	= вік (роки)
жінки	= вік–10
Перебування в будинках нагляду	+ 10
Супутні захворювання	
Пухлини	+ 30
Захворювання печінки	+ 20
Серцева недостатність (стадія декомпенсації)	+ 10
Захворювання судин мозку	+ 10
Захворювання нирок	+ 10
Симптоми	
Порушення свідомості	+20
Тахіпное > 30/хв	+20
Систолічний артеріальний тиск < 90 мм рт. ст.	+20
Гіпотермія (< 35 °C) чи гіпертермія (> 40 °C)	+15
Тахікардія > 125/хв	+10
Плевральний випіт	+10
Лабораторні ознаки	
pH крові < 7,35	+30
Азот сечовини крові > 10,7 ммоль/л	+20
Na ⁺ крові < 130 мекв/л	+20
Глюкоза крові > 13,9 ммоль/л	+10
Гематокрит < 30 %	+10
PaO ₂ < 60 мм рт. ст., SaO ₂ < 90 %	+10

Таблиця 7 – Класи ризику летального наслідку у хворих на НП за шкалою індексу тяжкості пневмонії (PSI – pneumonia severity index)

Клас ризику	Сума балів	Летальність, %	Лікування
I	0	0,1	амбулаторне
II	≤ 70	0,6	амбулаторне
III	71–90	2,8	амбулаторне (стаціонарне)
IV	91–130	8,2	стаціонарне
V	> 130	29,2	стаціонарне

Шкала CRB-65 відрізняється від попередньої відсутністю лабораторного параметру – азоту сечовини, що спрощує її використання у амбулаторних хворих/приймальному відділенні лікувального закладу. Виходячи з вірогідності летального наслідку в цій шкалі пацієнтів розподіляють на 3 групи, кожна з яких відповідає певній тяжкості перебігу захворювання і для

якої рекомендують переважне місце лікування (рис. 5). Мінімальна кількість балів за цією шкалою становить 0, максимальна – 4 бали.



Примітка. * – для осіб старше 65 років.

Рисунок 5 – Алгоритм оцінки ризику несприятливого наслідку та вибору місця лікування при НП (шкала CRB-65 зі змінами)

Найчастіше до порушень свідомості відносять:

- психомоторне збудження та галюцинації, які пов'язані з гіпоксемією;
- пригнічення свідомості (глибоке приглушення, сопор, кома – тобто оцінка свідомості за шкалою ком Глазго 12 балів і менше);
- порушення орієнтації в просторі та часі (може використовуватись скорочений розумовий тест – Abrevetional Mental Test).

Ще одна шкала, що була розроблена Австралійською робочою групою з НП (табл. 8), базується на оцінці тяжкості перебігу НП. Вона дає змогу виявляти пацієнтів, які потребують інтенсивної респіраторної підтримки та інфузії вазопресорів з метою підтримки адекватного рівня АТ. **Шкала SMART-COP** передбачає бальну оцінку клінічних, лабораторних, фізикальних і рентгенологічних ознак із визначенням вірогідної потреби в інтенсивних методах лікування. Модифікований варіант **шкали SMRT-COP** може застосовуватися в амбулаторній практиці та приймальних відділеннях, оскільки не потребує визначення рівня альбуміну, РаО₂ і рН артеріальної крові.

Таблиця 8 – Оцінка симптомів та ознак за шкалою SMART-COP/SMRT-COP у хворих на НП (P. Charles та співавт., 2008)

А. Параметр для оцінки

	Симптом/ознака	Кількість балів
S	Систолічний АТ < 90 мм рт. ст.	2
M	Мультилобарні інфільтрати на рентгенограмі ОГК	1
A	Вміст альбуміну в плазмі крові < 3,5 г/дл*	1
R	Частота дихання > 25/хв у віці < 50 років і > 30/хв у віці > 50 років	1
T	ЧСС > 125/хв	1
C	Порушення свідомості	1
O	Оксигенація: PaO ₂ * < 70 мм рт. ст. або SaO ₂ < 94 %, або PaO ₂ /FiO ₂ < 333 у віці < 50 років PaO ₂ * < 60 мм рт. ст. або SaO ₂ < 90 %, або PaO ₂ /FiO ₂ < 250 у віці > 50 років	2
P	pH* артеріальної крові < 7,35	2
Загальна кількість балів		

Примітка. * – не оцінюється за шкалою SMRT-COP

Б. Інтерпретація SMART-COP

Бали	Потреба в респіраторній підтримці і вазопресорах
0–2	Низький ризик
3–4	Середній ризик (респіраторну підтримку і вазопресори потребує 1 з 8 хворих)
5–6	Високий ризик (1 з 3)
≥7	Дуже високий ризик (2 з 3)

В. Інтерпретація SMRT-COP

Бали	Потреба в респіраторній підтримці і вазопресорах
0	Дуже низький ризик
1	Низький ризик (1 з 20)
2	Середній ризик (1 з 10)
3	Високий ризик (1 з 6)
≥ 4	Дуже високий ризик (1 з 3)

При визначенні тяжкості перебігу НП перш за все слід виділити хворих із тяжкою та легкою формами захворювання, оскільки в першому випадку вони повинні лікуватись у ВІТ, а в другому – в амбулаторних умовах.

Слід дотримуватись такого **визначення пневмонії з тяжким перебігом** – це особлива форма захворювання різної етіології, яка проявляється тяжким інтоксикаційним синдромом, гемодинамічними змінами, вираженою дихальною недостатністю та/або ознаками тяжкого сепсису або септичного шоку, характеризується несприятливим прогнозом та потребує проведення інтенсивної терапії.

Згідно рекомендацій IDSA/ATS (2007) слід виділяти «малі» та «великі» критерії тяжкого перебігу пневмонії (табл. 9).

Таблиця 9 – Критерії тяжкого перебігу НП (IDSA/ATS, 2007)

«Великі» критерії: ■ Виражена ДН, що потребує ШВЛ ■ Септичний шок (необхідність введення вазопресорів)
«Малі» критерії * : ■ ЧД ≥ 30/хв ■ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$ (наприклад, SpO_2 менше 90 %, за даними пульсоксиметрії чи PaO_2 нижче 60 мм рт. ст. при диханні повітрям) ■ Мультилобарна або двобічна інфільтрація, порожнини розпаду, плевральний випіт, швидке прогресування вогнищево-інфільтративних змін у легенях: збільшення розмірів інфільтрації більше ніж на 50 % протягом найближчих 2 діб ■ Порушення свідомості ■ Уремія (залишковий азот сечовини[#] ≥ 20 мг/дл) ■ Лейкопенія ($< 4 \times 10^9/\text{л}$) ■ Тромбоцитопенія ($< 100 \times 10^{12}/\text{л}$) ■ Гіпотермія ($< 36^\circ\text{C}$) ■ Гіпотензія, що потребує інтенсивної інфузійної терапії (сistolічний артеріальний тиск нижче 90 мм рт. ст., діастолічний артеріальний тиск нижче 60 мм рт. ст.);

Примітка 1. * – можливо враховувати додаткові критерії – гіпоглікемія (у пацієнтів без цукрового діабету); гіпонатріємія; метаболічний ацидоз/підвищення рівня лактату, що не пов'язані з іншими причинами; цироз; аспленія; передозування/різке припинення вживання алкоголю у залежних пацієнтів.

Примітка 2. [#] – залишковий азот сечовини = сечовина (ммоль/л)/2,14.

Про тяжкий перебіг пневмонії свідчить наявність у хворих не менше одного «великого» або трьох «малих» критеріїв, кожен з яких достовірно підвищує ризик розвитку летального наслідку. У таких випадках рекомендується невідкладна госпіталізація хворих у ВІТ.

Для встановлення легкого перебігу НП слід використовувати критерії шкал CURB-65/CRB-65 або рекомендації IDSA/ATS (при відсутності у пацієнта жодного з наведених критеріїв).

В усіх інших випадках діагностується середньотяжка НП.

Використання критеріїв IDSA/ATS при оцінці стану хворого відразу після його доставки каретою ШМД до стаціонару (у приймальне відділення) дозволяє суттєво покращити результати лікування (категорія доказів B). Так, невідкладний початок ресусцитації при наявності 3-х малих критеріїв ще у приймальному відділенні достовірно знижує летальність та поліпшує ефективність відбору до госпіталізації у ВІТ та часу переведення до ВІТ.

Оцінка необхідності госпіталізації хворих у ВІТ: шкали проти клінічного досвіду.

В рамках рутинної практики показання до госпіталізації у ВІТ розцінюються черговим лікарем приймального відділення або лікарем терапевтичного/пульмонологічного відділення разом з черговим лікарем ВІТ. Оцінка за шкалами (див. розділ 2.7) в Україні все ще не набула належної розповсюдженості. При інтерперетації симптомів пневмонії та тяжкості стану лікарі виходять з клінічного досвіду, тобто визначаються на свій розсуд. Ефективність оцінки хворих та виправданість переведення до ВІТ або профільне терапевтичне/пульмонологічне відділення залежить від багатьох факторів, а передусім від клінічного досвіду лікаря. Практика показує, що при ретельному обстеженні хворого, клінічний досвід, як правило, не підводить лікарів. Передусім це стосується хворих з тяжким станом, які потребують нагального переведення до ВІТ, або з помірною тяжкістю симптомів та незначною імовірністю погіршення стану, які не потребують і не будуть потребувати лікування у ВІТ. Разом з тим оцінка хворих в сумнівних випадках може бути утруднена і супроводжуватися сумнівами та не визначеністю. Прийняття невинновданого рішення про відсутність необхідності госпіталізації хворого до ВІТ у разі несприятливого перебігу пневмонії може супроводжуватися претензіями з боку родичів пацієнта чи адміністрації лікарні. Прийняття невинновданого рішення про госпіталізацію до ВІТ пацієнта зі стабільним станом може призвести до перенавантаження ВІТ та відсутності вільних місць для більш тяжких пацієнтів (особливо у період епідемії грипу). При переході на принципи страхової медицини експерти будуть оцінювати обґрунтованість показань до госпіталізації у ВІТ ще прискіпливіше. Тому саме використання стандартизованих шкал (див. розділ 2.7) і документація оцінки за ними є тим інструментом, який має обґрунтувати та підтвердити рішення лікаря, а також захистити його від упередженого підходу при розгляді конфліктних ситуацій. Окрім наведених вище критеріїв IDSA/ATS, найбільш простою та розповсюдженою у світі є шкала CRB-65, а також ця ж сама шкала з додаванням лабораторної оцінки рівня сечовини (CRUB-65). Іншими найбільш детальними шкалами, які були розроблені та валідовані для оцінки тяжкості перебігу пневмонії є шкали PORT/ PSI та SMART-COP. Разом з тим валідизація згаданих шкал для оцінки необхідності надходження пацієнта до ВІТ має нижчу доказову базу ніж у критеріїв IDSA/ATS. Тому в сумнівних випадках можна порадити лікарям оцінювати необхідність переведення хворих до ВІТ спочатку простішими інструментами, наприклад, CRB-65 та критеріями IDSA/ATS. Але у разі

якщо залишаються сумніви, або лікар має припущення, що цей випадок може в майбутньому аналізуватися на клінічному розборі чи іншим чином, тоді слід застосовувати складні і детальні шкали, такі як PORT/ PSI та SMART-COP.

Слід зважати на те, що у «формалізованості» шкал можуть бути як вже згадані переваги, так і певні недоліки. Недоліками є те, що шкали оцінюють наявність або відсутність симптомів (їх якісна характеристика), а вираженість порушень/відхилень в згадані шкали не входить. При оцінці з урахуванням клінічного досвіду часто використовують кількісну характеристику симптомів та визначають їх вагомість. Наприклад, наявність вираженої задишки (частота дихання 40/хв та більше), за відсутності інших вагомих порушень, за шкалою CRB-65 є недостатнім показанням для госпіталізації пацієнта у ВІТ. Цей самий симптом вже спонукає лікаря, який його оцінює з позиції клінічного досвіду, до невідкладного переведення хворого у ВІТ. При оцінці з урахуванням клінічного досвіду необхідно враховувати наявність ускладнень НП (емпієма плеври) та декомпенсації супутніх захворювань (ІХС, аритмія, цукровий діабет, тощо). Виходячи з цього, оцінка за шкалами та клінічна оцінка не повинні протиставлятися, а мають доповнювати одна одну. Якщо при оцінці за шкалами або за даними клінічного досвіду лікар чи консилиум лікарів приходять до висновку, що перебіг пневмонії тяжкий — хворий має переводитися до ВІТ невідкладно.

Інші діагностичні шкали. Окрім згаданих шкал, які розроблені для оцінки показань до госпіталізації та переведення пацієнтів до ВІТ, саме для хворих з НП у лікарів-інтенсivistів є кілька неспецифічних шкал, які розроблені для визначення тяжкості стану пацієнта, а також ступеня ураження легень. Тяжкість стану у хворих з інфекцією оцінюють за **шкалою (сепсис-залежної) оцінки органної недостатності – SOFA** (Sequential (Sepsis related) Organ Failure Assessment), а також швидкою шкалою – quick SOFA. За 4-х бальною системою шкали SOFA оцінюють:

- дихальну систему (індекс $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$);
- систему згортання крові (тромбоцити);
- функцію печінки (білірубін);
- серцево-судинну систему (середній артеріальний тиск або дози симпатоміметиків);
- функцію ЦНС (Шкала ком Глазго);
- сечовидільну систему (креатинін або діурез).

Шкала quick SOFA спрощена до мінімуму і оцінюють лише наявність:

- частоти дихання $> 22/\text{хв}$;
- порушення свідомості;
- артеріального тиску < 100 мм рт. ст.

Згідно консенсусного визначення сепсису «Сепсис 3» (Third International Consensus Definitions for Sepsis - Sepsis-3), яке було опубліковане в 2016 р., ці шкали включені в критерії постановки діагнозу сепсису. За цим визначенням **сепсис це загрозлива для життя дисфункція органів, викликана дисрегуляторною відповіддю на інфекцію**. А для визначення дисфункції органів якраз і рекомендують у ВІТ використовувати критерій > 2 балів за шкалою SOFA, а поза межами ВІТ – критерій > 2 балів за шкалою quick SOFA.

Застосування наведених вище прогностичних шкал для оцінки стану хворого на НП, безумовно, корисне, оскільки дозволяє зменшити частоту необґрунтованої госпіталізації пацієнтів з низьким ризиком несприятливого прогнозу, а також виділити осіб, яким потрібна інтенсивна терапія. Однак при їх використанні виникають деякі труднощі: по-перше, за їх допомогою оцінюють тяжкість стану пацієнта і/або прогноз у конкретний період часу, але при цьому не враховують варіабельність клінічної картини НП та можливість швидкого прогресування захворювання. До прогностичних шкал не включені такі фактори, як декомпенсація супутніх хронічних захворювань, які нерідко є основною причиною госпіталізації пацієнтів, а також немедичні показання до госпіталізації. Тому будь-яка з прогностичних шкал може бути лише орієнтиром у виборі місця лікування і в кожному конкретному випадку це питання лікар повинен вирішувати індивідуально.

9 Групи хворих на НП

З практичних міркувань доцільно виділяти групи хворих на НП з урахуванням наявності супутньої патології (ХОЗЛ, цукровий діабет, застійна серцева недостатність, цереброваскулярні захворювання, захворювання печінки і нирок з порушеннями їх функцій, хронічний алкоголізм та ін.), попередньої антибактеріальної терапії (прийом системних антибіотиків протягом ≥ 2 послідовних днів за останні 3 міс) і тяжкості перебігу захворювання. Між цими групами можливі розбіжності не тільки в етіології та розповсюдженості антибіотикорезистентних штамів мікрофлори, але і в наслідках захворювання.

При розподілі на групи враховують вибране на основі оцінки несприятливих прогностичних факторів місце лікування хворого (в амбулаторних умовах, у відділенні загального профілю або у ВІТ), наявність супутніх хронічних захворювань. Крім того, слід визначити наявність попереднього прийому антибактеріальних препаратів упродовж останніх 3 міс, що зумовлює ймовірність певних проблемних збудників НП. Останнє є найбільш актуальним для хворих, які потребують лікування у ВІТ.

З урахуванням вищенаведених даних **пропонується розподіляти усіх дорослих пацієнтів з НП на чотири групи** (табл. 10).

Таблиця 10 – Групи хворих на НП та ймовірні збудники захворювання

Група хворих	Місце лікування	Ймовірні збудники
I група — НП легкого перебігу в осіб без супутньої патології і тих, хто не приймав за останні 3 міс антибактеріальні препарати	Можливість лікування в амбулаторних умовах (з медичних позицій)	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> Респіраторні віруси
II група — НП легкого перебігу в осіб із супутньою патологією і/або тих, хто приймав за останні 3 міс антибактеріальні препарати	Можливість лікування в амбулаторних умовах (з медичних позицій)	<i>S. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriales</i> Респіраторні віруси
III група — НП середнь-тяжкого перебігу	Лікування в умовах терапевтичного або пульмонологічного відділення	<i>S. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriales</i> Респіраторні віруси
IV група — НП тяжкого перебігу	Лікування в умовах відділення інтенсивної терапії	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella spp.</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> <i>Pseudomonas spp.</i> <i>Enterobacteriales</i> Респіраторні віруси

До **I групи** відносять хворих на НП з легким перебігом, які не потребують госпіталізації, без супутньої патології, і тих, хто не приймав упродовж останніх 3 міс, антибактеріальних препаратів. Найчастіше збудниками НП у таких пацієнтів є *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae* (як правило, у курців) та респіраторні віруси. У 30–50 % пацієнтів збудника не вдається виявити, тому проводити рутинну мікробіологічну діагностику недоцільно. Певну цінність можуть мати дані епідеміологічних досліджень (групова захворюваність осіб молодого віку в організованих колективах характерна для інфекції, спричиненої *S. pneumoniae* або *M. pneumoniae*).

До **II групи** відносять хворих на НП з легким перебігом, які не потребують госпіталізації, з наявністю супутньої патології (хронічне обструктивне захворювання легень, ниркова та серцева недостатність, цереброваскулярне захворювання, пухлина, цукровий діабет, хронічне захворювання печінки різної етіології, психічний розлад, алкоголізм) та/або тих, хто приймав упродовж останніх 3 міс антибактеріальні препарати. Збудниками НП у цих хворих є *S. pneumoniae* (в тому числі антибіотикорезистентні штами), *H. influenzae*, *S. aureus*, респіраторні віруси. Слід враховувати і можливість наявності грамнегативної інфекції: родини *Enterobacteriales* (*E. coli*, *Klebsiella spp.*), особливо у людей похилого віку. Необхідно

передбачити також ймовірність анаеробної інфекції за наявності НП в осіб з несанованою порожниною рота, клініко-анамнестичними даними щодо неврологічних захворювань та/або порушеннями акту ковтання. Рутинна мікробіологічна діагностика у цих хворих також малоінформативна і практично не впливає на вибір антибіотиків. Однак приблизно у 20 % хворих цієї групи можливе виникнення потреби в госпіталізації внаслідок неефективності амбулаторного лікування та/або загострення/декомпенсації супутніх захворювань.

До **III групи** відносять хворих на НП з середньотяжким перебігом, які потребують госпіталізації у терапевтичне (пульмонологічне) відділення за медичними (наявність несприятливих прогностичних факторів) показаннями. У пацієнтів цієї групи розвиток НП може бути зумовлений *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, атиповими збудниками, грамнегативними ентеробактеріями, респіраторними вірусами. У 10–40 % хворих III групи нерідко виявляють «змішану» інфекцію (тобто поєднання типових бактеріальних та атипових збудників). Така різниця в частоті виявлення збудників зумовлена особливостями мікробіологічних методів діагностики, які використовують різні дослідники.

До **IV групи** відносять хворих на НП з тяжким перебігом, які потребують госпіталізації у ВІТ. Слід підкреслити, що для успішного лікування таких хворих треба перевести його до ВІТ щонайшвидше – бажано відразу після госпіталізації, уникаючи надходження до терапевтичного (пульмонологічного) відділення. Для цього слід ретельно оцінювати симптоми та тяжкість стану за спеціальними шкалами (див. розділ 2.7). Спектр мікробної флори у таких пацієнтів включає *S. pneumoniae*, *Legionella spp.*, *H. influenzae*, грамнегативні ентеробактерії, *Pseudomonas spp.*, *S. aureus* та *M. pneumoniae* (досить рідко).

10 Антибактеріальна терапія хворих на НП

Лікування пацієнтів на НП включає призначення антимікробних препаратів, адекватну респіраторну підтримку, застосування по показанням неантибактеріальних лікарських засобів та профілактику ускладнень. Крім того, важливим є своєчасне виявлення та лікування декомпенсації/загострення супутніх захворювань. Оскільки НП є гострим інфекційним захворюванням, основу терапії хворих складають антимікробні засоби: антибактеріальні та противірусні препарати.

Діагноз НП – абсолютне показання до призначення антибіотиків, які є основою лікування у таких хворих (*категорія доказів D*). Антибактеріальну терапію необхідно починати одразу після встановлення діагнозу, особливо у тих пацієнтів з НП, які потребують госпіталізації. Абсолютно неприйнятне зволікання з терміновим призначенням антибіотиків **пацієнтам із тяжким перебігом захворювання** через відсутність результатів бактеріоскопії і посіву мокротиння, оскільки **затримка введення першої дози антибіотика понад 4 год, а**

при наявності септичного шоку ніж на 1 год і більше, зумовлює значне підвищення ризику смерті таких хворих (категорія доказів В).

10.1 Природна активність антибіотиків щодо основних збудників НП

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

Вибір антибіотика для етіотропної терапії хворих на НП здійснюється з урахуванням природної активності препаратів щодо основних збудників захворювання. Однак у кожній конкретній ситуації необхідно також враховувати розповсюдженість і характер вторинної резистентності збудників.

S. pneumoniae

Препаратами вибору для лікування хворих на пневмококову НП є β -лактами – амінопеніциліни (амоксцилін – *per os*, ампіцилін – парентерально), в тому числі інгібіторзахищені (амоксцилін/клавуланова кислота та ін.) і цефалоспорини III покоління (цефдиторен, цефотаксим, цефтриаксон). Макролідні антибіотики є альтернативними препаратами при алергії до β -лактамів. Високою ефективністю (в тому числі при НП, що викликана пеніцилінрезистентним пневмококом) характеризуються «респіраторні» фторхінолони (левофлоксацин, моксифлоксацин, геміфлоксацин), ванкоміцин та лінезолід. Аміноглікозиди (гентаміцин та ін.) не мають клінічно значущої активності у відношенні до *S. pneumoniae*.

H. influenzae

Препаратами вибору для лікування хворих на НП, що викликана *H. influenzae*, є амінопеніциліни (амоксцилін – *per os*, ампіцилін – парентерально), амоксцилін/клавуланова кислота (активний проти штамів, що продукують β -лактамази), цефалоспорини II–III покоління (цефуроксиму аксетил, цефотаксим, цефтриаксон), фторхінолони (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, геміфлоксацин).

M. pneumoniae, C. pneumoniae

Найбільшу природну активність щодо «атипових» збудників мають макроліди, тетрацикліни (доксидиклін) та респіраторні фторхінолони, які і є препаратами вибору при НП мікоплазменої та хламідійної етіології. Повідомлення про наявність набутої стійкості у цих збудників до макролідів, тетрациклінів та фторхінолонів залишаються поодинокими і не мають суттєвого клінічного значення.

Legionella spp.

Препаратами вибору для лікування хворих на НП легіонельозної етіології є макроліди (еритроміцин, кларитроміцин, азитроміцин). Високу ефективність за результатами клінічних досліджень також продемонстрували фторхінолони (левофлоксацин). Як альтернативний препарат може застосовуватися доксициклін. Переваги комбінованої терапії при підтвердженій легіонельозній етіології НП, зокрема доцільність додаткового використання з макролідом рифампіцину, на сьогоднішній день не є доведеними.

S. aureus

Препаратом вибору при НП, яку зумовили метицилінчутливий стафілокок, є оксацилін, а альтернативою можуть бути амоксицилін/клавуланова кислота, цефалоспорин I покоління (цефазолін) або лінкозаміди. У разі виявлення метицилінрезистентних штамів стафілокока рекомендують використання ванкоміцину, цефтароліну або лінезоліду.

Представники родини *Enterobacterales*

Високу природну активність щодо цих збудників мають амоксицилін/клавуланова кислота, цефалоспорины III–IV покоління, карбапенеми, фторхінолони.

10.2 Емпірична антибактеріальна терапія хворих на НП

Антибіотики, які призначають для емпіричного лікування хворих на НП, поділяють на препарати першого ряду (препарати вибору та альтернативні препарати) і засоби другого ряду. Після встановлення діагнозу НП розпочинають лікування препаратами вибору, а за неможливості їх призначення (відсутність, непереносимість чи використання впродовж останніх 3-х міс з будь-яких причин) – альтернативними препаратами. В разі неефективності препаратів першого ряду (препаратів вибору або альтернативних препаратів) протягом 48–72 год лікування (критерії наведені далі) призначають антибіотики другого ряду.

Для проведення емпіричної антибактеріальної терапії слід використовувати антибіотики, які мають:

- направлений спектр антимікробної дії – високу активність щодо основних імовірних збудників НП;
- оптимальний профіль безпеки (низька частота розвитку побічних ефектів);
- можливість створювати високі концентрації в тканинах і біологічних рідинах органів дихання;
- оптимальне співвідношення вартість/ефективність;
- зручність у застосуванні, що сприяє дотриманню хворим відповідного режиму лікування (комплаєнс).

Дотримання пацієнтом режиму прийому ліків особливо важливе при амбулаторному лікуванні соціально активних осіб, оскільки вони часто можуть порушувати комплаєнс, який

значною мірою залежить від необхідної частоти прийому препарату протягом доби, а також від тривалості курсу лікування. У таких випадках перевагу надають лікарським засобам, які призначають 1–2 рази на добу.

Режими застосування антибіотиків для лікування хворих на НП наведені в табл. 11.

Таблиця 11 – Основні антимікробні засоби, які використовують у лікуванні дорослих, хворих на НП

Препарат	Шлях введення	Доза та кратність введення
1	2	3
Амінопеніциліни		
Ампіцилін	В/в, в/м	0,5–1 г з інтервалом 6 год
Амоксицилін	Всередину	0,5–1 г з інтервалом 8 год
Амоксицилін/клавуланова кислота	В/в, всередину	1,2 г з інтервалом 6–8 год 1 г з інтервалом 12 год
Ампіцилін/сульбактам	В/в, в/м	1,5–3 г з інтервалом 6–8 год
Пеніциліни, стійкі до дії пеніцилінази		
Оксацилін	В/в, в/м, всередину	2 г з інтервалом 4–6 год
Цефалоспорины I покоління		
Цефазолін	В/в, в/м	1–2 г з інтервалом 8–12 год
Цефалоспорины II покоління		
Цефуроксиму аксетил	Всередину	0,5 г з інтервалом 12 год
Цефалоспорины III покоління		
Цефдиторен	Всередину	0,2 г з інтервалом 12 год
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
Цефалоспорины V покоління		
Цефтаролін	В/в	0,6 г з інтервалом 12 год
Карбапенеми		
Меропенем	В/в, в/м	1 г з інтервалом 8 год або інфузія тривалістю до 2 год
Іміпенем/циластатин	В/в	0,5–1 г з інтервалом 6–8 год або інфузія тривалістю до 1 год

Продовження таблиці 11

1	2	3
Ертапенем	В/в, в/м	1 г з інтервалом 24 год
Доріпенем	В/в	0,5 г (інфузія тривалістю до 4 год) з інтервалом 8 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		
Азитроміцин	В/в, всередину	0,5 г з інтервалом 24 год 0,5 г з інтервалом 24 год протягом 3 днів 2,0 г одноразово
Кларитроміцин	В/в, всередину	0,5 г з інтервалом 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
Фторхінолони III покоління		
Левовфлоксацин	В/в, всередину	0,5 г з інтервалом 12–24 год 0,75 г з інтервалом 24 год
Фторхінолони IV покоління		
Моксифлоксацин	В/в, всередину	0,4 г з інтервалом 24 год
Геміфлоксацин	Всередину	0,320 г з інтервалом 24 год
Гатифлоксацин	В/в, всередину	0,4 г з інтервалом 24 год
Препарати різних груп		
Доксициклін	Всередину	0,2 г з інтервалом 24 год
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
Лінезолід	В/в, всередину	0,6 г з інтервалом 12 год
Кліндаміцин	В/в, в/м, всередину	0,45–0,6 г з інтервалом 6–8 год

10.3 Лікування хворих на НП в амбулаторних умовах

Діагностичний мінімум обстеження. Окрім збору анамнезу та фізикального обстеження, діагностичний мінімум повинен включати дослідження, що дозволяють встановити діагноз НП та вирішити питання про тяжкість перебігу і необхідність госпіталізації пацієнта. До них належать:

- рентгенографія органів грудної клітки у двох проекціях;
- загальний аналіз крові.

Діагноз НП може бути встановлений на основі клінічної картини захворювання і даних фізикального обстеження без проведення рентгенологічного дослідження. Однак рентгенографія органів грудної клітки доцільна в плані оцінки тяжкості перебігу захворювання, наявності ускладнень і вирішення питання про госпіталізацію.

Рутинна мікробіологічна діагностика НП в амбулаторній практиці недостатньо інформативна і суттєво не впливає на вибір антибактеріального препарату (*категорія доказів В*).

Антибактеріальна терапія. Антибіотики, які призначають для емпіричного лікування хворих на НП, поділяють на препарати першого ряду (препарати вибору та альтернативні препарати) і засоби другого ряду. Після встановлення діагнозу НП розпочинають лікування препаратами вибору, а за неможливості їх призначення (відсутність, непереносимість чи використання впродовж останніх 3-х міс з будь-яких причин) – альтернативними препаратами. В разі неефективності препаратів першого ряду (препаратів вибору або альтернативних препаратів) протягом 48–72 год лікування (критерії наведені далі) призначають антибіотики другого ряду.

Призначення антибактеріальної терапії здійснюється емпірично з врахуванням факторів, що обумовлюють спектр потенційних збудників та профіль антибіотикорезистентності.

У хворих на НП **I групи** адекватний клінічний ефект можливий при пероральному прийомі (*категорія доказів С*) антибактеріального препарату (**монотерапія!**) (табл. 12). Враховуючи низький рівень стійкості основних збудників НП до амоксициліну, в якості засобу вибору слід використовувати цей антибіотик (*категорія доказів D*) (**призначати ампіцилін перорально недоцільно через його низьку біодоступність**). В зв'язку із швидким та суттєвим зростанням стійкості *S. pneumoniae* до макролідів в Україні їх призначення в якості препаратів вибору недоцільне. *In vitro* амоксицилін не перекриває весь спектр потенційних патогенів, проте за даними контрольованих клінічних досліджень достовірних відмінностей в ефективності лікування ампіциліном або макролідом, або фторхінолоном III–IV покоління не виявлено (*категорія доказів А*).

В якості альтернативного препарату призначають один із макролідних антибіотиків або доксициклін (*категорія доказів D*).

При неефективності амоксициліну через 48–72 год від початку лікування слід використовувати в якості препарату другого ряду макролід або доксициклін, а якщо призначали альтернативний препарат – призначають препарат другого ряду – фторхінолон III–IV покоління.

У хворих **II групи** (табл. 12) виражений клінічний ефект також можливий у разі перорального прийому антибіотика (*категорія доказів C*). Однак, оскільки збільшується ймовірність етіологічної ролі грамнегативних мікроорганізмів (у тому числі тих, що мають деякі механізми розвитку резистентності до антибіотиків), як засіб вибору рекомендують захищений амінопеніцилін (амоксицилін/клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам) (*категорія доказів D*). В якості альтернативних засобів можуть бути призначені цефалоспорин III покоління (цефдиторен) або фторхінолони III–IV покоління (*категорія доказів D*). При неефективності через 48–72 год від початку лікування препарату вибору (амоксицилін/клавуланова кислота) або альтернативного засобу (цефдиторен) слід використовувати фторхінолон III–IV покоління (*категорія доказів D*).

Таблиця 12 – Антибактеріальна терапія хворих на НП в амбулаторних умовах

Група хворих	Можливий збудник	Препарат вибору	Альтернативний препарат
I група (НП легкого перебігу в осіб без супутньої патології і тих, хто не приймав за останні 3 міс антибактеріальні препарати)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>респіраторні віруси</i>	Пероральний прийом: амоксицилін	Пероральний прийом: макролід* АБО доксициклін
II група (НП легкого перебігу у осіб із супутньою патологією і/або тих, хто приймав за останні 3 міс антибактеріальні препарати)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. catarrhalis</i> , родина <i>Enterobacterales</i> , <i>респіраторні віруси</i>	Пероральний прийом: амоксицилін/клавуланова кислота	Пероральний прийом: фторхінолон III–IV покоління АБО цефдиторен

Примітка. * – Слід надавати перевагу найбільш дослідженим при НП макролідам із покращеними фармакокінетичними властивостями або сприятливим профілем безпеки та мінімальною частотою лікарських взаємодій (азитроміцин, кларитроміцин).

10.3.1 Парентеральне введення антибіотиків в амбулаторних умовах

Антибіотики для парентерального введення у хворих на НП в амбулаторних умовах не мають доведених переваг перед антибактеріальними препаратами для перорального застосування. Вони повинні використовуватися лише в поодиноких випадках (наприклад, передбачуваний низький комплайенс при прийомі пероральних препаратів, відмова чи неможливість своєчасної госпіталізації). У таких ситуаціях переважно використовують цефтриаксон внутрішньом'язово (*категорія доказів D*).

10.3.2 Критерії ефективності антибактеріальної терапії

Оцінку ефективності антибактеріальної терапії препаратом першого ряду необхідно **(обов'язково!)** проводити через 48–72 год від початку лікування (повторний огляд хворого). Доцільним є контакт із пацієнтом по телефону на другий день від початку лікування.

Основними критеріями ефективності в ці терміни слід вважати зменшення вираженості інтоксикації та зниження температури тіла хворого, відсутність ознак дихальної недостатності. Якщо на початку лікування у пацієнта були відсутні ці прояви захворювання, слід орієнтуватися на його загальний стан та показники загального клінічного аналізу крові (кількість лейкоцитів, ШОЕ). За наявності позитивної динаміки наведених показників призначену антибактеріальну терапію продовжують. Якщо у пацієнта зберігаються лихоманка та інтоксикація або симптоматика НП прогресує, має місце виникнення ускладнень, то лікування слід вважати неефективним. В цьому випадку, а також при появі небажаних лікарських реакцій, що потребують відміни антибіотика, необхідно передивитись тактику лікування (призначити антибіотик другого ряду) та повторно визначити доцільність госпіталізації (*категорія доказів D*).

10.3.3 Тривалість антибактеріальної терапії

У пацієнтів з легким перебігом НП антибактеріальна терапія може бути завершена після досягнення нормалізації температури тіла та інших симптомів захворювання протягом 3–4 днів. В таких випадках тривалість лікування складає, як правило, 5–7 днів (*категорія доказів C*). У разі отримання клінічних або епідеміологічних даних, які свідчать про мікоплазму або хламідійну етіологію НП, тривалість антибактеріальної терапії становить у середньому 10–14 днів (*категорія доказів C*). Якщо позитивний ефект лікування досягнуто у ці терміни, заміна антибіотика недоцільна.

При легкому перебігу захворювання є можливість застосування коротких курсів (3–5 днів) деяких антибіотиків (азитроміцин, «респіраторні» фторхінолони). У той же час слід відмітити, що короткий курс антибактеріальної терапії доцільно застосовувати тільки у

пацієнтів із неускладненим перебігом НП. Короткі курси можуть бути недостатньо ефективними у пацієнтів похилого віку, з хронічними супутніми захворюваннями, при повільній клінічній відповіді на лікування, а також у випадках НП, викликаній такими збудниками, як *S. aureus* та *P. aeruginosa*.

10.3.4 Критерії достатності антибактеріальної терапії хворих на НП

Антибактеріальна терапія може бути припинена за наявності таких ознак:

- температура тіла нижче 37,3 °С;
- відсутність симптомів інтоксикації;
- відсутність ознак дихальної недостатності (частота дихання менше 20/хв);
- відсутність гнійного мокротиння;
- кількість лейкоцитів в крові менше $10 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофільних гранулоцитів — менше 80 %, юних форм — менше 6 %;
- відсутність негативної динаміки за даними рентгенологічного дослідження.

Продовження антибактеріальної терапії або її корекція при збереженні окремих клініко-рентгенологічних або лабораторних ознак захворювання не завжди доцільне (табл. 13).

Таблиця 13 – Клінічні ознаки та стани, які не є показанням для продовження антибактеріальної терапії або її модифікації

Клінічна ознака	Пояснення
Стійкий субфебрилітет (температура тіла в межах 37,0–37,5 °С)	За відсутності інших ознак бактеріальної інфекції може бути проявом неінфекційного запалення, постінфекційної астенії (вегетативної дисфункції), медикаментозної лихоманки
Збереження залишкових змін на рентгенограмі (інфільтрація, посилення легеневого малюнка)	Можуть зберігатися протягом 1–2 міс та більше після перенесеної пневмонії
Сухий кашель	Може зберігатися протягом 1–2 міс після перенесеної пневмонії, особливо у курців та пацієнтів з ХОЗЛ
Збереження хрипів під час аускультатії	Сухі хрипи можуть зберігатися протягом 3–4 тиж і більше після перенесеної пневмонії і свідчать про природний перебіг захворювання (локальний ендобронхіт або пневмосклероз на місці фокуса запалення)
Збільшення ШОЕ	Неспецифічний показник, не є лише ознакою бактеріальної інфекції
Слабкість, що зберігається, пітливість	Прояви постінфекційної астенії

У більшості випадків ці симптоми НП зникають самостійно або під впливом симптоматичного лікування. Тривалий субфебрилітет не є ознакою бактеріальної інфекції, а частіше є проявом постінфекційної астенії хворого (категорія доказів D).

Рентгенологічна динаміка більш повільна, ніж клінічна, тому дані контрольного рентгенологічного дослідження легень не можуть бути беззаперечним критерієм для визначення тривалості антибактеріальної терапії (*категорія доказів D*). Лише у 60 % пацієнтів у віці до 50 років із НП без супутніх захворювань зворотний розвиток рентгеноморфологічних змін у легенях відбувається впродовж перших 4 тиж. Однак у випадку тривалої наявності клінічної, лабораторної та рентгенологічної симптоматики НП потрібно проводити диференціальну діагностику з такими захворюваннями, як емпієма плеври, рак легень, туберкульоз, застійна серцева недостатність тощо.

10.4 Лікування хворих на НП в умовах стаціонару

На сьогоднішній день доведено, що проведення рентгенографії ОГК протягом 4-х год з моменту госпіталізації, оцінки оксигенації та її корекції, а також оцінки тяжкості перебігу за шкалою CURB/CRB-65 і невідкладне та цілеспрямоване введення антибіотиків відповідно до тяжкості стану пацієнта протягом перших 4 год з моменту госпіталізації, призводять до поліпшення результатів лікування хворих на НП (передусім тяжкого перебігу).

10.4.1.1 Діагностичний мінімум обстеження

При вирішенні питання про госпіталізацію пацієнта діагностичний мінімум повинен включати дослідження, що дозволяють встановити діагноз НП і визначити тяжкість перебігу та місце лікування пацієнта (терапевтичне відділення або ВІТ). До них належать (*категорія доказів B і C*):

- рентгенографія ОГК у двох проекціях;
- загальний аналіз крові;
- біохімічний аналіз крові — рівень сечовини, креатиніну та електролітів, активність печінкових ферментів;
- пульсоксиметрія;
- мікробіологічна діагностика:
 - мікроскопія пофарбованих за Грамом мазків мокротиння;
 - бактеріологічне дослідження мокротиння з метою виділення збудника та визначення його чутливості до антибіотиків;
 - бактеріологічне дослідження крові.

Допоміжним методом дослідження у пацієнтів із середньотяжким перебігом НП може бути пульсоксиметрія. Пульсоксиметр повинен входити до стандарту оснащення відділення, що приймає хворих з гострими захворюваннями дихальної системи. Значення $SpO_2 < 90\%$ є критерієм тяжкого перебігу НП і показанням для проведення оксигенотерапії, а за

необхідності і респіраторної підтримки. При тяжкому перебігу НП доцільно досліджувати гази артеріальної крові (PaO_2 , PaCO_2), які допомагають точніше визначитися з необхідністю проведення хворому респіраторної підтримки (в режимі неінвазивної вентиляції або інтубації трахеї та ШВЛ) (*категорія доказів А*).

Для встановлення діагнозу септичного шоку і його тяжкості необхідно визначати рівень лактату крові. Згідно консенсусних критеріїв «Сепсис 3» діагностичним порогом є його рівень > 2 ммоль/л, а > 4 ммоль/л свідчить про тяжкість шоку.

Електрокардіографічне дослідження показане всім хворим з ішемічною хворобою серця в анамнезі, скаргами на біль за грудиною або симптомами гострої серцево-судинної недостатності.

В якості допоміжного дослідження можуть бути також рекомендовані експрес-тести на наявність пневмококової або легіонельозної антигенурії. За наявності плеврального випоту проводять плевральну пункцію та виконують цитологічне, біохімічне та мікробіологічне дослідження плевральної рідини.

Перед госпіталізацією пацієнта з НП до стаціонару необхідно, перш за все, оцінити тяжкість його стану і вирішити питання про місце лікування (відділення загального профілю або ВІТ).

10.4.1.2 Антибіотикотерапія хворих в умовах стаціонару

Хворим I та II груп, які госпіталізовані за соціальних обставин, призначають відповідну пероральну антибактеріальну терапію (див. табл. 10) (*категорія доказів В*).

Госпіталізованим у терапевтичне відділення хворим III групи необхідно призначати комбіновану антибіотикотерапію з парентеральним введенням переважно захищеного амінопеніциліну (амоксицилін/клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам) або цефалоспорино III покоління (цефотаксим, цефтриаксон) у поєднанні з макролідом (*категорія доказів В і С*). За відсутності порушень всмоктування в травному тракті макролід призначають перорально (табл. 13). За неможливості прийому хворим препарату вибору або відсутності ефекту при лікуванні препаратами вибору, що може бути пов'язана з тим, що етіопатогенами НП можуть бути грамнегативні ентеробактерії, які продукують β -лактамази розширеного спектра дії, на другому етапі антибіотикотерапію слід продовжити фторхінолоном III–IV покоління (монотерапія) або ж поєднанням карбапенему (ертапенем) із макролідом (*per os*) чи цефалоспорино V покоління (цефтароліну) із макролідом (*per os*) (*категорія доказів D*).

Для лікування хворих IV групи, які не мають факторів ризику інфікування *P. aeruginosa*, рекомендують внутрішньовенно вводити захищений амінопеніцилін (амоксицилін/клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам) або цефалоспорин III покоління

(цефотаксим, цефтриаксон), або карбапенем (ертапенем), або цефалоспорин V покоління (цефтаролін) у поєднанні з макролідом (категорія доказів B). В якості альтернативної терапії пропонують комбінацію фторхінолону III–IV покоління з β -лактамом (ертапенем, цефтаролін та ін.) (табл. 14).

Таблиця 14 – Антибактеріальна терапія хворих на НП в умовах стаціонару

Група хворих	Можливий збудник	Препарат вибору	Альтернативний препарат
III група (госпіталізовані у терапевтичне відділення з середньотяжким перебігом НП)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , атипові збудники, грамнегативні ентеробактерії, респіраторні віруси	Парентеральне застосування (в/м, в/в): амінопеніцилін (переважно захищений) + макролід (<i>per os</i>) або цефалоспорин III покоління + макролід (<i>per os</i>)	Внутрішньовенне застосування: фторхінолон III–IV покоління або карбапенем (неактивний щодо синьогнійної палички - ертапенем) + макролід (<i>per os</i>), АБО цефалоспорин V покоління (цефтаролін) + макролід (<i>per os</i>)
IV група (госпіталізовані у ВІТ з тяжким перебігом НП)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. pneumoniae</i> , грамнегативні ентеробактерії, <i>Pseudomonas spp.</i> , респіраторні віруси, полімікробні асоціації	При відсутності факторів ризику інфікування <i>P. aeruginosa</i> – внутрішньовенне застосування: захищений амінопеніцилін + макролід або цефалоспорин III покоління + макролід, або ертапенем + макролід, або цефалоспорин V покоління (цефтаролін) + макролід	Внутрішньовенне застосування: фторхінолон III–IV покоління + β -лактам
		При наявності факторів ризику інфікування <i>P. aeruginosa</i> – внутрішньовенне застосування: цефалоспорин III–IV покоління (активний щодо синьогнійної палички) + аміноглікозид або ципрофлоксацин (левофлоксацин)	Внутрішньовенне застосування: карбапенем (іміпенем або меропенем або доріпенем) + аміноглікозид АБО ципрофлоксацин (левофлоксацин)

Для лікування хворих IV групи з наявністю факторів ризику інфікування *P. aeruginosa* необхідно призначати внутрішньовенно: антипсевдомонадний цефалоспорин

III–IV покоління (цефтазидим, цефоперазон/сульбактам, цефепім) у поєднанні з аміноглікозидом чи ципрофлоксацином або левофлоксацином (*категорія доказів В і С*) (табл. 13). Як альтернативну терапію у найбільш тяжкого контингенту пропонуються карбапенем (іміпенем або меропенем, або доріпенем) у поєднанні з аміноглікозидом або ципрофлоксацином (левофлоксацином).

При легіонельозній пневмонії ефективно поєднання макролідів з рифампіцином, а альтернативною терапією є фторхінолон III–IV покоління.

Хворим IV групи слід невідкладно призначити антибактеріальну терапію, оскільки відстрочування призначення антибіотика більше ніж на 4 год достовірно підвищує ризик смерті таких пацієнтів. Якщо у хворого має місце септичний шок, то антибіотик слід призначити протягом 1 год з моменту надходження в стаціонар (*категорія доказів В*).

10.4.1.3 Критерії ефективності антибактеріальної терапії

Оцінку ефективності антибактеріальної терапії необхідно (**обов'язково!**) проводити через 48–72 год від початку лікування (*категорія доказів С*). Основними критеріями ефективності в цей термін слід вважати зменшення проявів інтоксикації та зниження температури тіла хворого, відсутність ознак дихальної недостатності. За наявності позитивної динаміки наведених показників призначену антибактеріальну терапію продовжують. Якщо у пацієнта зберігаються висока лихоманка та інтоксикація або симптоматика прогресує, то лікування слід вважати неефективним і необхідно провести корекцію терапії.

За неефективності антибактеріальної терапії необхідно додатково обстежити хворого для уточнення діагнозу або виявлення можливих ускладнень пневмонії (див. далі).

10.4.1.4 Тривалість антибактеріальної терапії

У пацієнтів з середньотяжким перебігом НП антибактеріальна терапія може бути завершена після досягнення стійкої нормалізації температури тіла протягом 2–3 днів. У таких випадках тривалість лікування становить, як правило, 7–10 днів. За умови вдалого вибору антибіотика та отримання клінічного ефекту протягом 48–72 год, на сьогодні існує чітка тенденція до скорочення емпіричної антибіотикотерапії (*категорія доказів В, С*). У хворих на НП з тяжким перебігом та невстановленою етіологією тривалість антибіотикотерапії становить 10 днів (*категорія доказів D*). У ці терміни, зазвичай, лейкоцитоз зникає.

У разі отримання клінічних або епідеміологічних даних, які свідчать про мікоплазменну або хламідійну етіологію захворювання, тривалість антибактеріальної терапії становить, в середньому, 10–14 днів (*категорія доказів С*).

При лікуванні хворих на НП стафілокової етіології або зумовлену грамнегативними ентеробактеріями чи синьогнійною паличкою рекомендують проведення більш тривалої

антибактеріальної терапії – 7–10, а іноді до 14 днів (за наявності бактеріємії або приєднанні нового збудника – суперінфекції). За наявності даних про легіонельозну етіологію захворювання – 7–14 днів (*категорія доказів В і С*). Проте за ускладненого перебігу НП, наявності позалегенових вогнищ інфекції та повільній «відповіді» на лікування термін введення антибіотиків визначають індивідуально.

Продовження антибактеріальної терапії та перебування в стаціонарі при збереженні окремих клініко-рентгенологічних або лабораторних ознак захворювання не завжди доцільне (див. табл. 2.9). У більшості випадків ці симптоми НП зникають самостійно або під впливом симптоматичного лікування. Тривалий субфебрилітет не є ознакою бактеріальної інфекції, а, ймовірно, проявом постінфекційної астенії хворого.

Рентгенологічна динаміка більш повільна, ніж клінічна, тому дані контрольної рентгенографії легень не можуть бути беззаперечним критерієм для встановлення тривалості антибактеріальної терапії. Лише у кожного 4-го пацієнта старшого віку, за наявності супутніх захворювань та ускладненого перебігу НП (вторинна бактеріємія), повне розсмоктування пневмонічної інфільтрації спостерігається впродовж 1-го місяця.

У пацієнтів із ранньою (адекватною) клінічною «відповіддю» на призначену антибактеріальну терапію можлива заміна парентерального введення антибіотиків на пероральний прийом (ступенева терапія) з подальшою випискою зі стаціонару.

Пацієнтів з відсутністю адекватної клінічної «відповіді» на лікування протягом перших 3-х днів після госпіталізації або з раннім швидким погіршенням клінічного перебігу захворювання впродовж 24–48 год від початку лікування необхідно додатково обстежити та провести корекцію лікування.

У випадку тривалого збереження клінічної, лабораторної та рентгенологічної симптоматики НП потрібно проводити диференціальну діагностику з такими захворюваннями, як рак легень, туберкульоз, застійна серцева недостатність та ін.

10.4.1.5 Ступенева антибактеріальна терапія

Ступенева (ступінчаста) антибактеріальна терапія передбачає двоетапне застосування антибіотиків: на початку лікування парентеральне введення препаратів з наступним переходом на пероральний прийом відразу після стабілізації клінічного стану пацієнта. Перевагами ступеневої терапії є зменшення тривалості парентерального введення антибіотиків, що забезпечує значне зниження вартості лікування та терміну перебування пацієнта в стаціонарі при збереженні високої клінічної ефективності. Перехід із парентерального на пероральний прийом антибіотика слід застосовувати за умови стабілізації стану пацієнта (*категорія доказів В*):

- відсутність лихоманки ($< 37,5^{\circ}\text{C}$) при двох вимірюваннях з інтервалом 8 год;
- зменшення вираженості задишки;
- відсутність порушення свідомості;
- позитивна динаміка інших симптомів захворювання;
- відсутність порушень всмоктування в травному тракті;
- згода пацієнта на пероральний прийом антибіотика.

Як правило, можливість переходу на пероральне застосування антибіотика з'являється через 2–4 дні від початку лікування.

При проведенні ступеневої терапії перевагу надають антибактеріальним препаратам, що мають дві лікарські форми — як для парентерального введення, так і для застосування *per os* (табл. 15). Однак для прийому всередину можливе призначення антибіотиків інших груп, які мають подібні антимікробні властивості та однаковий рівень набутої резистентності. Вибраний препарат повинен мати також високу біодоступність, не взаємодіяти з іншими засобами, добре переноситися, мати тривалий період напіввиведення та оптимальну вартість курсу лікування.

Таблиця 15 – Антибактеріальні препарати, які використовують для проведення ступеневої терапії хворих на НП

Оптимальний препарат для в/в чи в/м введення	Оптимальний препарат для прийому всередину	Альтернативний препарат для прийому всередину
1	2	3
Фторхінолони		
Ципрофлоксацин	Ципрофлоксацин*	Фторхінолон II покоління
Левовфлоксацин	Левовфлоксацин	β -лактам + макролід
Моксифлоксацин	Моксифлоксацин	β -лактам + макролід
β-лактами		
Ампіцилін	Амоксицилін	Амоксицилін/клавуланова кислота
Амоксицилін/клавуланова кислота	Амоксицилін/клавуланова кислота	Цефуроксиму аксетил
Цефтриаксон або цефотаксим	Амоксицилін/клавуланова кислота	Фторхінолон III–IV покоління або цефіксим чи цефтибутен
Цефтазидим	Цефдиторен	Фторхінолон IV покоління
Ертапенем, іміпенем, меропенем, доріпенем	Цефдиторен	Фторхінолон IV покоління

Продовження таблиці 15

1	2	3
Макроліди		
Еритроміцин	Еритроміцин	Азитроміцин або кларитроміцин, або фторхінолон III–IV покоління
Спіраміцин	Спіраміцин	Азитроміцин або кларитроміцин, або фторхінолон III–IV покоління
Тетрацикліни		
Доксициклін	Доксициклін	Макролід або фторхінолон III покоління
Оксазолідіони		
Лінезолід	Лінезолід	Ванкоміцин
Лінкозаміди		
Кліндаміцин	Кліндаміцин	Метронізадол + β -лактам, фторхінолон IV покоління

Примітка. * – не рекомендують застосовувати, якщо передбачуваний збудник – *S. pneumoniae*.

11 Помилки у лікуванні хворих на НП

Найбільш поширені помилки при проведенні антибактеріальної терапії наведені в табл. 16.

Таблиця 16 – Найбільш поширені помилки антибактеріальної терапії хворих на НП

Призначення	Коментар
1	2
Щодо вибору препарату (легкий або середньотяжкий перебіг НП)	
Гентаміцин	Відсутність активності щодо пневмокока, «атипових» збудників
Ампіцилін <i>per os</i>	Низька біодоступність препарату (40 %) порівняно з амоксициліном (75–90 %)
Цефазолін	Низька антипневмококова активність, відсутність клінічно значущої активності щодо <i>H. influenzae</i>
Ципрофлоксацин	Низька активність щодо <i>S. pneumoniae</i> та <i>M. pneumoniae</i>
Респіраторні фторхінолони	Недоцільно використовувати як препарати вибору за відсутності факторів ризику терапевтичної невдачі (супутні захворювання, попередній прийом антибактеріальних засобів)

Продовження таблиці 16

1	2
Щодо вибору препарату (тяжкий перебіг НП)	
β -лактами в монотерапії	Не перекривають весь спектр потенційних збудників, наприклад <i>L. pneumophila</i> , <i>M. pneumoniae</i>
Карбапенеми (іміпенем, меропенем, доріпенем)	Застосування як стартової терапії економічно не виправдане, можуть застосовуватися лише при аспірації та НП, що викликана <i>P. aeruginosa</i> (крім ертапенему)
Антисиньогнійні цефалоспорины III покоління (цефтазидим, цефоперазон)	Поступаються активністю щодо <i>S. pneumoniae</i> цефотаксиму і цефтриаксону; використовувати слід тільки при підозрі на НП, що викликана <i>P. aeruginosa</i>
Щодо вибору шляху введення	
Відмова від ступеневої терапії	Ступенева терапія дозволяє суттєво скоротити витрати на лікування, не погіршує прогнозу. У більшості випадків перехід на пероральне введення антибіотиків можливий на 2–3 день терапії
Внутрішньом'язове введення антибіотика при тяжкому перебігу НП	Недоцільне у зв'язку з можливим зниженням швидкості та ступеня абсорбції препарату в системний кровообіг
Щодо терміну початку терапії	
Пізній початок антибактеріальної терапії	Затримка введення першої дози антибіотика на 4 год і більше зумовлює значне підвищення ризику несприятливих результатів лікування хворих
Щодо тривалості терапії	
Часта зміна антибіотика	Показання для заміни антибіотика: клінічна неефективність антибіотика, про яку можна судити через 48–72 год терапії; виникнення серйозних небажаних явищ, що потребують відміни антибіотика; висока потенційна токсичність антибіотика, що обмежує його тривале використання
Продовження антибактеріальної терапії до повного зникнення всіх клініко-лабораторних проявів НП	Головним критерієм відміни антибіотика є зворотний розвиток клінічних симптомів НП: нормалізація температури тіла; зменшення кашлю; зменшення об'єму та/або покращання характеру мокротиння та ін. Збереження окремих лабораторних і/або рентгенологічних змін не є абсолютним показанням до продовження антибіотикотерапії

12 Аспіраційний синдром та аспіраційна НП

12.1 Кисотно-аспіраційний пневмоніт

Кисотно-аспіраційний пневмоніт (синдромом Мендельсона) — гостре хімічне враження легень (хімічний пневмоніт), викликаний аспірацією кислого шлункового вмісту (не менше, ніж 25 мл з рН менше 2,5). Зі збільшенням об'єму аспірату із шлунка та його кислотності тяжкість перебігу цього синдрому та вірогідність летального наслідку збільшується. Синдром Мендельсона характеризується розвитком 2-х фазної бронхо-легеневої реакції: 1) виникнення обструкції бронхів та 2) розвитком запалення і гострого ушкодження легеневої тканини.

Фаза обструкції бронхів швидко наростає і клінічна маніфестація виникає вже в перші хвилини після аспірації. Механізми розвитку обструкції є: а) зменшення просвіту бронхів у разі великого об'єму аспірату або за наявності в ньому крупних часток; б) розвиток бронхоспазму (іноді, ларингоспазму) за рахунок механічного подразнення рефлексогенних зон; в) набряк слизової оболонки трахеї та бронхів. В результаті цього виникає гостра дихальна недостатність у хворих, які перебувають на спонтанній вентиляції, а також труднощі та проблеми при проведенні у них ШВЛ. Швидко розвивається гіповентиляція легень, з'являються ателектази, що проявляються наростанням гіпоксемії та гіперкапнії.

Невідкладні лікувальні заходи повинні включати інтубацію трахеї та аспірацію трахеобронхіального вмісту, перехід на вентиляцію 100% киснем, застосування бронходилататорів; проведення санаційної бронхоскопії. Промивання трахеобронхіального дерева як 0,9 % розчином NaCl, так і лужними розчинами бікарбонату натрію наосліп (без бронхоскопу) несе в собі суттєві ризики, і в авторитетних виданнях не рекомендовані. У разі використання 0,9 % розчину NaCl ризик пов'язаний зі збільшенням об'єму аспірату і проглатуванням кислотного вмісту в дистальні відділи бронхіального дерева, що призводить до збільшення площі ураження. При використанні лужних розчинів виникає ризик термічних опіків бронхів, зумовлений екзотермічною реакцією між бікарбонатом натрію та соляною кислотою.

Хоча більшість клініцистів переконані в необхідності раннього профілактичного застосування глюкокортикоїдів, доказова база для цього мінімальна або відсутня. Вже понад три десятиліття існують докази того, що їх застосування після аспірації підвищує частоту розвитку бактеріальної аспіраційної пневмонії. Якщо обструкцію дихальних шляхів вдається зменшити або ліквідувати, то може наступити тимчасова стабілізація стану хворого і протягом декількох годин (особливо на фоні проведення ШВЛ та фармакологічної адаптації до неї) клінічна симптоматика синдрому Мендельсона може бути не вираженою або стертою.

Фаза запалення і гострого ушкодження легеневої тканини розвивається протягом перших 4–6 год. Причинами її розвитку є: хімічні опіки трахеобронхіального дерева та респіраторних відділів легень; запальна реакція з набряком і інфільтрацію ушкоджених ділянок нейтрофілами та вивільненням медіаторів запалення; руйнування в альвеолах сурфактанту і ателектазування легень. В результаті розвивається гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), а згодом, при попаданні великої кількості патогенних мікроорганізмів виникає аспіраційна бактеріальна пневмонія.

Лікувальні заходи, при розвитку ГРДС унаслідок аспірації, повинні бути спрямовані передусім на проведення легенево-протективної вентиляції (з достатнім рівнем ПТКВ і помірними величинами дихального об'єму). При тривалому бронхоспазмі, і наявності підвищеного резистивного опору дихальних шляхів – продовжити застосування бронходилататорів. Вирішити питання про необхідність проведення бронхоскопії (якщо вона не була проведена до цього).

Існують вагомі докази того, що перші години після аспірації шлункового вмісту, бактеріальної інфекції в ушкоджених ділянках легень, як правило, не спостерігається. У більшості випадків при аспірації помірних об'ємів шлункового вмісту і помірної тяжкості аспіраційного синдрому інфекції легеневої тканини не виникає і у відстрочений період. У таких випадках ні профілактичне, ні лікувальне застосування антибіотиків не показано. Проте при масивній аспірації коли все ж таки розвивається тяжкий синдром Мендельсона, то як і при ГРДС будь-якою іншою етіологією ризик розвитку пневмонії підвищується. У таких випадках питання про необхідність проведення в/венної антибіотикопрофілактики залишається відкритим і може визначатися індивідуально (оскільки докази ефективності антибіотикопрофілактики, навіть при масивній аспірації дуже обмежені). Застосування антибіотиків слід розпочати після підтвердження бактеріальної природи пневмонії.

12.2 Аспіраційна пневмонія

Аспіраційна пневмонія (АП) — гостре враження легень, що виникає внаслідок аспірації контамінованого вмісту носоглотки, порожнини рота або шлунка з наступним розвитком інфекційного процесу.

Розвиток пневмонії пов'язаний не лише з кількістю аспірованого вмісту, але і з його характером (кислий вміст шлунка або нейтральний вміст ротоглотки, рідкий, в'язкий чи з чужорідними частками, інфікований чи стерильний).

Головними факторами ризику розвитку аспіраційної НП є:

- похилий чи старечий вік (ризик розвитку бактеріальної АП у осіб старше 75 р. в 6 разів вищий, ніж у осіб молодше 60 р.);

- порушення свідомості різного генезу (гостра або хронічна інтоксикація; передозування лікарських засобів; інсульт; травма мозку; наркоз, включаючи седацию при проведенні езофагогастроскопії; судомні стани);
- наявність патогенних мікроорганізмів у носоглотці;
- захворювання порожнини рота (пародонтоз, гінгівіт);
- травми обличчя та шиї;
- пухлини стравоходу, трахеї;
- дисфагія внаслідок пухлини стравоходу, ахалазії стравоходу, трахеобронхіальних нориць;
- гастроезофагальний рефлюкс;
- стан після гастроектомії;
- захворювання центральної і периферичної нервової системи (інсульт, міастенія, амніотрофічний латеральний склероз, хвороба Паркінсона, судоми);
- механічні та ятрогенні фактори, що пошкоджують верхні дихальні шляхи і травний тракт (ендотрахеальна трубка, назогастральний зонд, трахеостома);
- блювання різного генезу;
- бронхіальна обструкція пухлиною або чужорідним тілом;
- дегідратація (особливо для осіб похилого віку).

Виникнення аспіраційної НП можливе за умов:

- значної концентрації мікроорганізмів у аспіраті, а також наявності в ньому високовірулентних патогенів, що зумовлює подолання захисних механізмів макроорганізму;
- низької кислотності вмісту шлунка ($\text{pH} = 3,5\text{--}4,0$), що призводить до колонізації грамнегативними бактеріями слизової оболонки дихальних шляхів;
- великого об'єму аспірату або наявності в ньому великих часток, що призводить до механічної обструкції дихальних шляхів, розвитку ателектазу та застою бронхіального секрету.

Етіологія аспіраційної НП у більшості випадків полімікробна. На сьогодні встановлено, що провідними асоціаціями мікроорганізмів, де поряд з анаеробами (*Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*) провідну роль відіграють аеробні грампозитивні коки (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. viridans*) або грамнегативні мікроорганізми (*H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*) та мікроаерофільні стрептококи (*S. milleri*). Багато авторитетних авторів схиляються до того, що етіологічний спектр аспіраційної НП мало чим відрізняється від спектру збудників НП в цілому. При тяжкій аспіраційній НП, коли пацієнт тривалий час перебуває в стаціонарі, і

особливо на механічній вентиляції, суттєво зростає частота суперінфекції і провідними етіологічними чинниками пневмонії стають нозокоміальні антибіотикорезистентні бактерії.

Лікування. Діагноз аспіраційної НП є показанням для термінового початку антибактеріальної терапії, яка практично завжди є емпіричною. Перед проведенням антибіотикотерапії необхідно виконати весь комплекс діагностичних заходів (описаний детально вище) і переконатися в тому, що клінічно значущі зміни в легенях викликані саме інфекцією. В багатьох дослідженнях доведено, що антибіотикопрофілактика при аспірації вмісту ротоглотки і шлункового вмісту малоефективна та призводить до селекції антибіотикорезистентних штамів. В подальшому ці штами можуть стати етіологічним чинником тяжкої нозокоміальної пневмонії.

При лікуванні пацієнтів з аспіраційною НП препаратом вибору є захищені амінопеніциліни (амоксцилін/клавуланова кислота чи ампіцилін/сульбактам), а альтернативою можуть бути цефалоспорины (інгібіторзахищені), карбапенеми або фторхінолони (наприклад, моксифлоксацин) (*категорія доказів C*). Ефективність додаткового приєднання метронідазолу до амінопеніциліна, цефалоспорины чи карбапенема мінімальна, тому рутинне його призначення не показане (*категорія доказів C*). В останніх зарубіжних настановах метронідазол не включений до першої лінії лікування.

В окремих дослідженнях продемонстровано, що у хворих з аспіраційною НП, в яких не було факторів ризику полірезистентних збудників, азитроміцин (який має помірно виражену антианаеробну активність) був не менш ефективний, ніж ампіцилін/сульбактам (*категорія доказів C*).

13 НП у хворих на грип

Щорічно на грип хворіє близько 500 млн людей, з них 2 млн помирають від різних ускладнень. Це захворювання є значною медико-соціальною проблемою, перш за все, через масштаби захворюваності, великого числа ускладнень, і пов'язаних з цими факторами економічними втратами: на лікування грипу та його ускладнень щорічно у світі витрачається близько \$ 20 млрд. Ще однією неприємною і вельми небезпечною особливістю цього «звичайного» захворювання є його непередбачуваність. Пандемія грипу A/California/04/2009 (H1N1) продемонструвала всю підступність цієї хвороби: раптово виникнувши, цей вірус показав безпрецедентну швидкість поширення (протягом 8 тижнів він реєструвався в 120 країнах світу), вражав в основному молодих людей (пік смертності 25–49 років) в певних групах ризику (супутня бронхіальна астма, серцево-судинні захворювання, інсулінорезистентність, цукровий діабет; хворі, що приймають ацетилсаліцилову кислоту; вагітні), а також мав здатність викликати смертельно небезпечну первинну вірусну

пневмонію. Секвенування геному вірусу показало його схожість із вірусом грипу свиней, причому обтяженому гібридизацією з вірусами грипу людини та птахів. Розрахункові показники смертності від цього штаму вірусу грипу лише за перший рік його циркуляції за експертними оцінками складає від 151,7 тис. до 575,4 тис. померлих. Надалі вірус грипу A/California/7/2009(H1N1) pdm09 знизив свою вірулентність та щорічно циркулював як вірус сезонного грипу A(H3N2) та грипу В. Але сезон 2015–2016 рр. знову ознаменувався тяжким перебігом грипу A/California/7/2009(H1N1) pdm09 – в цей сезон тільки за даними офіційної статистики загинули біля 400 осіб з числа лабораторно підтверджених випадків.

Збудники грипу належать до родини ортоміксовірусів (*Orthomyxoviridae*). Геном вірусу складається з 8 фрагментів ондонитчастої РНК, які кодують 10 вірусних білків. Фрагменти РНК мають загальну білкову оболонку, що з'єднує їх та утворює антигенно-стабільний рибонуклеопротеїн (S-антиген), який визначає належність вірусу до серотипу А, В або С.

Над оболонкою вірусу піднімаються два типи «шипів» (глікопротеїни) – гемаглютинін (Н) і нейрамінідаза (N) – поверхневі антигени вірусу грипу. Гемаглютинін – поліпептид, названий так завдяки здатності гемолізувати еритроцити. Він має високу мінливість та імуногенність, забезпечуючи прикріплення вірусу до клітини. Нейрамінідаза – це глікопротеїдний комплекс, що визначає ферментативну активність, відповідає за здатність вірусної частинки проникати в клітини хазяїна й виходити з них після репродукції.

Гемаглютинін і нейрамінідаза є факторами агресії вірусу грипу. Інтенсивність інтоксикації при грипі визначається властивостями гемаглютиніну, а нейрамінідаза має виражену імунодепресивну дію. Обидва поверхневі антигени характеризуються вираженою здатністю до мінливості, у результаті чого з'являються нові антигенні варіанти вірусу. Виділяють 16 типів гемаглютиніну та 9 типів нейрамінідази (всі вони заражають дикого водоплавного птаха) і різні комбінації Н і N призводять до 144 можливих комбінацій потенційних підтипів грипу. Віруси, які уражають людину, містять гемаглютиніни 3 типів (Н1, Н2, Н3) і нейрамінідазу 2 типів (N1, N2). Інші антигени характерні для вірусів грипу тварин (свиней, собак, коней, багатьох видів птахів та ін.).

Вірус грипу А більш вірулентний та контагіозний, ніж вірус грипу В і С. Це зумовлено тим, що вірус грипу А людини містить 2 типи нейрамінідази (N1, N2) і 3 – гемаглютиніну (Н1, Н2, Н3); вірус В – 1 і 1 тип, відповідно, тому він має лише антигенні варіанти усередині одного серотипу; вірус С містить тільки гемаглютинін і не містить нейрамінідази, але він має рецептор, що руйнує ензим. Вірусу С не властива мінливість.

Ускладнення при грипі можна умовно розділити на такі, що спричинені безпосередньо грипозною інфекцією, та такі, що зумовлені вторинною бактеріальною мікрофлорою. Найнебезпечнішими серед грипозних ускладнень є ураження легень. При грипі за механізмом

розвитку, тяжкості перебігу та наслідків виділяють первинну грипозну пневмонію, що розвивається на 2–3-й день хвороби і вторинну грипозно-бактеріальну пневмонію, що розвивається в кінці 1-го – початку 2-го тижня від початку хвороби.

13.1 Негоспітальна грипозна пневмонія (первинна)

Така пневмонія виникає в результаті патологічної дії самого вірусу на епітелій респіраторного тракту. Слід зазначити, що не всі штами вірусу грипу мають однакову здатність вражати нижні відділи дихальних шляхів. Найбільш виражену тропність до нижніх дихальних шляхів мають штами вірусу грипу А (H1N1): вони виявляють здатність вражати епітелій практично всієї дихальної системи, аж до найдрібніших бронхів та бронхіол, в той час як вірус «сезонного» грипу вражає переважно епітелій ротоглотки. Це пов'язано з подвійною специфічністю вірусу H1 як до сіалових кислот ротоглотки, так і до сіалових кислот нижніх дихальних шляхів. Тропність вірусу до сіалових кислот, що вистилають нижні дихальні шляхи, і зумовила головну його особливість – здатність викликати первинне ураження легень з розвитком **гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС)**.

За визначенням ГРДС – *це гостра гіпоксемічна дихальна недостатність, яку не можна пояснити серцевою недостатністю чи надмірним перенавантаженням рідиною, що розвивається протягом 7 днів від дії відомих клінічно визначених факторів ризику з виникненням двосторонніх легневих інфільтратів на рентгенограмі пф не можуть бути поясненими випотом, колапсом долі легені або пухлинами* (табл. 17). Патофізіологічною основою ГРДС дорослих є накопичення надлишку води у позасудинних просторах легень, що є наслідком неспроможності фізіологічних компенсаторних механізмів, що підтримують баланс між рідиною, що надходить в легені, та рідиною, що їх залишає. В його основі лежить первинне ураження мікроциркуляції в легенях («криза мікроциркуляції»). Таким чином, провідним патогенетичним механізмом ГРДС є некардіогенний набряк легень внаслідок пошкодження альвеоло-капілярної мембрани запальними субстанціями.

Клінічно ГРДС визначають як гостре ураження легень, яке призводить до поширених двобічних інфільтратів, тяжкої, погано контрольованої гіпоксемії ($PaO_2/FiO_2 < 300$) та помітного зменшення розтяжності легень.

Незвичайність перебігу такої негоспітальної грипозної пневмонії (первинної) – ознаки вираженої інтоксикації і дихальної недостатності в поєднанні з дуже помірним катаральним синдромом і мізерністю фізикальних даних – дезорієнтують лікаря і можуть бути причиною тяжких діагностичних помилок вже на догоспітальному етапі. Такі помилки ведуть до пізньої госпіталізації і пізнього призначення етіотропної та патогенетичної терапії.

Таблиця 17 – Берлінські клініко-лабораторні критерії синдрому гострого респіраторного дистрес-синдрому

№ п/п	Критерій	Характеристика
1	Час	В межах одного тижня від моменту дії відомого причинного фактору
2	Рентгенографія ОГК	Двосторонні легеневі інфільтрати, які не можна пояснити випотом, ателектазом, пухлинами
3	Походження набряку	Дихальну недостатність не можна пояснити серцевою недостатністю чи перенавантаженням рідиною. Потребує додаткових досліджень (наприклад ехокардіографії) для виключення гідростатичного набряку, якщо факторів ризику немає
4	Порушення оксигенації	Помірної тяжкості: $200 \text{ мм рт. ст.} < \text{PaO}_2^*/\text{FiO}_2^\# \leq 300$ при ПТКВ ⁺ чи СРАР ^{**} ≥ 5 см вод. ст.
		Середньої тяжкості: $100 \text{ мм рт. ст.} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ при ПТКВ ≥ 5 см вод. ст.
		Тяжкі: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ мм рт. ст. при ПТКВ ≥ 5 см вод. ст.

Примітка. 1. * – PaO_2 – парціальний тиск кисню в артеріальній крові.

2. # – FiO_2 – відношення (фракція) кисню в газі, що вдихається (у десятих долях).

3. + – ПТКВ – позитивний тиск в кінці видиху.

4. ** – СРАР – Continuous Positive Airway Pressure (безперервний позитивний тиск у дихальних шляхах)

Пізнє надання кваліфікованої допомоги зумовило надзвичайно високу летальність від пандемічного штаму грипу (з числа підтверджених випадків – до 10 %). Одною з найважливіших особливостей первинного грипозного ураження легень є виражена невідповідність між клінічними, рентгенологічними даними і насичення крові киснем (сатурації). Так при незначних фізикальних даних у вигляді послаблення дихання і непостійних хрипів на рентгенограмах визначаються ознаки тотальної або субтотальної пневмонії, сатурація при цьому може бути досить низькою (нижче 90 %). Ще однією особливістю перебігу цієї пневмонії є відсутність очікуваного ефекту антибактеріальної терапії. В багатьох випадках спостерігають відносно низьку ефективність оксигенотерапії та респіраторної підтримки, яку проводять без використання адекватного рівня позитивного тиску в кінці видиху (ПТКВ). На результати лікування суттєво впливає своєчасність госпіталізації хворих (перші дві доби захворювання) та можливість застосування неінвазивних методів респіраторної підтримки в режимах підтримки тиском (pressure support) та підтримки постійним потоком (high flow СРАР). При неефективності неінвазивних методів вентиляції слід невідкладно проводити інтубацію трахеї і застосовувати «легенево-протективну» штучну вентиляцію легень (ШВЛ).

Такі особливості перебігу тяжкої первинної грипозної пневмонії надали можливість деяким авторам трактувати її як пневмоніт.

Слід зазначити, що на теперішній час більшість фахівців вважає, що пневмоніт (або пульмоніт) – це загальний термін, який відбиває факт запалення легеневої паренхіми. Пневмонія (в тому числі і первинна грипозна) також є пневмонітом із консолидацією паренхіми та наявністю внутрішньоальвеолярної ексудації. Однак більшість лікарів традиційно під терміном «пневмоніт» мають на увазі пошкодження легень неінфекційними агентами – іонізованим випромінюванням, токсичними агентами, алергенами тощо.

13.2 Негоспітальна грипозно-бактеріальна пневмонія (вторинна)

Ця пневмонія у хворих на грип пов'язана із приєднанням бактеріальної суперінфекції. Виникає вона зазвичай наприкінці першого – початку другого тижня та пізніше, характеризуються появою другої хвилі гарячки, посиленням кашлю, появою гнійного мокротиння, зміною лейкопенії на лейкоцитоз (як правило, помірний) та/або появу нейтрофілозу, прискоренням ШОЕ, тобто є всі ознаки пневмонії, яка у структурі уражень нижніх дихальних шляхів складає більше 90 % випадків.

Найбільш частими збудниками цієї пневмонії є *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*. За даними CDC, вагітні хворі на грип А (H1N1) 2009 року мали підвищений ризик виникнення вторинної бактеріальної пневмонії, етіологічним чинником якої була *Klebsiella spp.*, із негативними клінічними наслідками та високою летальністю (до 30 %). У хворих, що знаходилися на ШВЛ, існує ризик виникнення вентилятор-асоційованої пневмонії, яка найчастіше при останній пандемії грипу викликала *Acinetobacter baumannii*, *Achromobacter xylosoxidans*, метицилін-резистентним *S. aureus* (MRSA).

Найнебезпечнішою є стафілококова пневмонія, яка розвивається через 2–3 дні після дебюту перших симптомів захворювання та супроводжується розвитком гіпоксемії, підвищенням рівня лейкоцитів, кривавою мокротою. На рентгенограммі виявляються розповсюджені легеневі інфільтрати. Пацієнти із пневмонією, що викликана MRSA найважче піддаються лікуванню – тому можливий летальний наслідок на протязі 24 годин від початку перших симптомів захворювання.

Хворих на пневмонію, що викликана *S. pneumoniae* та *H. influenzae*, що зазвичай розвивається через 2–3 тиж від початку перших симптомів грипу, лікують як пацієнтів із звичайною НП згідно відповідних стандартів.

13.3 Лікування хворих на грипозну пневмонію

Хоча застосування етіотропної терапії вважається невід'ємною частиною лікування (та попередження) виникнення пневмонії при грипі, питання щодо вибору препарату, його дози та терміну початку лікування все ще залишаються контроверсійними.

Етіотропні протигрипозні лікарські засоби (хіміопрепарати) поділяють на дві групи:

- блокатори M₂-каналів вірусу грипу А: амантадин, ремантадин (адаманти);
- інгібітори функції нейрамінідази вірусу грипу А і В (озельтамівір, занамівір, перамівір);

Резистентність до амантадину та римантадину (адамантанів) вірусів грипу швидко розповсюджується в усьому світі з 2003–2004 рр. Протягом сезону 2005–2006 рр. CDC оголосило, що 193 (92 %) із 209 штамів грипу А (H3N2), що були ізольовані від пацієнтів в 26 державах, мали зміну в амінокислоті 31 у гені M2, який надає стійкість до адамантанів. На теперішній час рівень резистентності до адамантанів залишається високим в усіх штамів грипу А (H3N2) та H1N1 2009 року, тому зараз ці препарати *не рекомендують* для протівірусного лікування або хіміопрофілактики грипу. Перамівір в Україні не зареєстрований.

Найбільш ефективними препаратами у відношенні до вірусу грипу протягом останнього десятиліття були озельтамівір і занамівір. Тільки озельтамівір можна використовувати як системний засіб – у дозі 0,075 г двічі на день протягом 5 днів. Занамівір застосовують у вигляді аерозолю місцево і, передусім, для екстреної профілактики. Важливо, що озельтамівір, як і інші етіотропні протигрипозні засоби, найбільш ефективний тільки в перші 2 доби розвитку грипу, причому їх ефективність прогресивно знижується вже з перших годин розвитку недуги.

Результати останніх метааналізів понад десятка окремих рандомізованих досліджень ефективності озельтамеріру, виявились дещо конроверсійними. Так, в останньому Кохрейнівському огляді, опублікованому в 2014 р., вказано, що озельтамівір не знижує частоту госпіталізації та кількість ускладнень під час грипу. За результатами двох інших системних оглядів і метааналізів користь від раннього призначення озельтамівіру та занамівіру у хворих з помірною тяжкістю перебігу грипу не переважає ризиків, пов'язаних з його використанням. Разом з тим, у хворих з тяжким перебігом грипу призначення озельтамівіру в перші 48 год з моменту виникнення симптомів супроводжується поліпшенням результатів лікування. При його застосування в більш пізні терміни вагомого покращення результатів не спостерігається. Оскільки більшість госпіталізованих пацієнтів можна вважати такими, що мають тяжкий перебіг грипу, то тим, хто був спрямований до стаціонару у перші дні захворювання, призначення озельтамівіру слід вважати доцільним.

Згідно сучасних рекомендацій, у хворих з тяжким перебігом грипу протівірусне лікування повинно розпочати якомога раніше (в перші 48 год захворювання), але неможна виключити

його ефективність і через 48 год після дебюту захворювання. Дискутабельним також залишається питання про збільшення дози протівірусних препаратів, але при найбільш тяжкому перебігу захворювання із загрозою виникнення ГРДС можливо призначати у дозі 150 мг озельтамівіру двічі на день. Відсутність в Україні протівірусних засобів з парентеральним способом введення, які б підтвердили свою ефективність та були схвалені FDA для лікування пацієнтів із грипом, також створює певні труднощі в лікуванні, особливо в осіб, що знаходяться в критичному стані, з шлунковою кровотечею, тощо.

Згідно рекомендацій CDC, вагітність не треба вважати протипоказанням до призначення протівірусних препаратів озельтамівіру та занамівіру, оскільки такі хворі входять в групу ризику розвитку тяжких ускладнень.

При виникненні ГРДС, хворого слід лікувати виключно у ВІТ згідно вимог відповідних стандартів.

У лікуванні пацієнтів із грипозною пневмонією найважливішу роль відіграє рання верифікація діагнозу зі своєчасним призначенням інгібіторів вірусної нейрамінідази.

Неодмінним методом лікування хворих із ГРДС є проведення респіраторної підтримки в режимах штучної та допоміжної вентиляції легень з використанням помірних чи високих рівнів позитивного тиску в кінці видиху (ПТКВ). У найтяжчих випадках застосовують екстракорпоральну мембранну оксигенацію, яка при спалаху грипу А (H1N1) 2009 року показала найбільшу ефективність. Ряд вітчизняних та іноземних авторів відмічають певну ефективність застосування стандартного людського імуноглобуліну внутрішньовенно для лікування пацієнтів із тяжкими ускладненими формами грипу, у т.ч. первинною грипозною пневмонією.

Застосування кортикостероїдів при грипі і грипозній пневмонії не рекомендують більшість авторів. Зокрема, відмічають підвищений ризик вторинної інфекції та порушення нервово-м'язової передачі у хворих з ГРДС при грипозній пневмонії. Окрім цього, призначення кортикостероїдів, при сумнівній клінічній ефективності, таким хворим підвищує ризик розвитку пневмонії, що викликана MRSA та *P. Aeruginosa*, а також підвищують час реплікації вірусу. При супутньому призначенні кортикостероїдів пацієнтам з тяжкою вірусною пневмонією спостерігали підвищення рівня летальності. Таким чином, застосування кортикостероїдів у хворих на грип, особливо штамів H1N1, повинне бути обмежене за наявності надниркової недостатності, септичного шоку та у випадку попереднього прийому кортикостероїдів за специфічними показниками: бронхіальна астма, бронхоспазм, тощо.

Терапію хворих на вторинну грипозно-бактеріальну пневмонію здійснюють у відповідності до стандартів лікування пацієнтів із негоспітальною пневмонією.

14 Негоспітальна пневмонія у вагітних

Вагітність суттєво не підвищує ризик захворювання на пневмонію (хоча існують дані, що у 92 % вагітних та породіль запалення легень частіше виникає у II та III триместрах вагітності). Проте НП залишається провідною причиною материнської смертності, хоча рівень смертності однаковий як серед вагітних, так і невагітних жінок.

Захворюваність на НП у цього контингенту має сезонний характер: частіше недуга виникає в холодну пору року.

Переохолодження є провокуючим фактором. Епідемія грипу сприяє частішому виникненню пневмонії. Віруси грипу А, В і С під час спалаху епідемії також обумовлюють розвиток пневмонії у вагітних. Найбільш високий рівень смертності від грипу спостерігається у III триместрі вагітності. Відомо, що етіологія НП у вагітних суттєво не відрізняється від такої у дорослого населення. Частіше збудником є *S.pneumoniae*, частка якого становить до 30–35 % усіх випадків, винятком є хворі з тяжким перебігом пневмонії та хворі на госпітальну пневмонію. Найчастішими збудниками НП з тяжким перебігом та за наявності тяжких супутніх захворювань є *H. influenzae*, *S. Aureus* та грамнегативні ентеробактерії. Жінка протягом всієї вагітності повинна вважатися пацієнткою з повним шлунком і високим ризиком аспірації. Тому слід пам'ятати, що ризик виникнення аспіраційної пневмонії зростає під час пологів, особливо при використанні анальгетиків і анестетиків та у разі проведення операції кесарієвого розтину.

Тяжкість перебігу НП визначається ступенем дихальної недостатності, вираженістю інтоксикаційного синдрому, наявністю ускладнень та декомпенсацією супутніх захворювань.

Перебіг НП у вагітних частіше більш тяжкий у зв'язку зі зменшенням дихальної поверхні легень; високим стоянням діафрагми, яке обмежує екскурсійні рухи легень; додатковим навантаженням на серцево-судинну систему. До фізіологічних непульмональних змін, які можуть впливати на розвиток та перебіг НП, відносять збільшення швидкості клубочкової фільтрації, зміни в екскреції катіонів й аніонів, що веде до розвитку компенсованого респіраторного алкалозу. Важливу роль також відіграє фізіологічна імуносупресія вагітних, яка може сприяти розмноженню збудника в організмі вагітної.

Проте перебіг НП може бути стертим, за відсутності лихоманки, виражених явищ інтоксикації, патологічних змін у крові. Початок за звичай повільний. Однак може спостерігатись гострий початок хвороби з появи ознобу, лихоманки послаблюючого типу (чергування періодів підвищення та зниження температури). Хворі скаржаться на кашель з невеликою кількістю слизово-гнійного мокротиння, загальну слабкість, головний біль. Дихання помірно прискорене (до 28–30/хв). Зберігається легеневий перкуторний звук чи виявляється притуплення на обмеженій ділянці легень. При аускультації визначається

везикулярне дихання із дрібнопухирцевими хрипами, іноді – сухими. Хрипи є непостійними, можуть зникати при глибокому диханні чи після кашлю. Можуть спостерігатися шум тертя плеври та бронхіальне дихання.

Обов'язковими є наступні методи діагностики НП у вагітних:

- рентгенографія ОГК в 2-х проекціях з екрануванням органів черевної порожнини, яке виконують за найменшої підозри на наявність пневмонії;
- мікроскопічне дослідження мазка мокротиння (зібраного натще та бажано перед початком антибактеріальної терапії), пофарбованого за Грамом;
- мікробіологічне культуральне дослідження мокротиння, плеврального випоту, крові;
- клінічний аналіз крові для виявлення лейкоцитозу та паличкоядерного зсуву.

Діагноз НП є визначеним за наявності у хворої рентгенологічно підтвердженої вогнищевої інфільтрації легеневої тканини (її поява або прогресування існуючої) та не менше 2-х клінічних ознак із нижче наведених:

- гострий початок захворювання з температурою тіла вище 38 °С;
- кашель із виділенням мокротиння (в мазку пофарбованому за Грамом вміст нейтрофілів більше 25 та епітеліальних клітин менше 10 у полі зору при дослідженні не менше 8–10 полів зору при малому збільшенні);
- фізикальні ознаки (притуплений або тупий перкуторний звук, ослаблене або жорстке бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітації);
- лейкоцитоз та/або паличкоядерний зсув;
- виявлення етіологічно значущого збудника при проведенні культурального дослідження.

Рекомендовано виконання рентгенографії ОГК **не пізніше 2 діб** від початку захворювання і на 14–16-ту добу від початку лікування. Необхідно пам'ятати, що досить часто нормалізація рентгенологічної картини відбувається протягом 1 міс і більше і відстає від клінічного одужання.

У випадку негативної динаміки стану вагітної показана повторна рентгенографія органів грудної клітки.

Слід зауважити, що виконання рентгенограми ОГК на 3–5-ту добу захворювання збільшує ризик небажаних ускладнень як для вагітної, так і для плоду у зв'язку з затримкою призначення адекватної терапії.

Пневмонія не є протипоказанням для продовження вагітності, а на пізніх термінах вагітності питання про спосіб пологів вирішується індивідуально.

Усі вагітні хворі на НП потребують госпіталізації.

Особливістю лікування хворих даної групи є обмеження медикаментозних призначень.

Більшість антибактеріальних препаратів, які використовують для лікування хворих на НП, активно проникають через плаценту та можуть спричиняти ембріотоксичний ефект, який властивий практично усім представникам цієї групи.

Тому слід приділити увагу препаратам вибору при лікуванні вагітних із пневмонією і використовувати лише ті з них, що за класифікацією FDA (Food and Drug Administration — Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів, США) відносять до категорії В (вивчення на тваринах не виявило ризику негативної дії на плід, але адекватних контрольованих досліджень у вагітних не проводили).

У разі нетяжкого перебігу бактеріальної пневмонії (наявність гнійного мокротиння, біль в грудній клітці) слід віддавати перевагу лікуванню амінопеніциліном (амоксициліном) або цефалоспорином II покоління (цефуроксиму аксетил).

За підозри на НП, спричинену атипovими збудниками, наявності серед клінічних проявів непродуктивного кашлю, виражених симптомів інтоксикації та задишки доцільно призначати препарат групи макролідів (азитроміцин, спіраміцин).

За наявності тяжкого перебігу НП або факторів ризику (алкоголізм, цукровий діабет, муковісцидоз, бронхоектатична хвороба) препаратами вибору є «захищений» амінопеніцилін (амоксицилін/клавуланова кислота) чи цефалоспорин III покоління (цефтриаксон або цефотаксим) як у монотерапії, так і у поєднанні з макролідами (ерітроміцин, азитроміцин). У вкрай тяжкій ситуації, коли ризик для життя матері перевищує такий для плоду, можливо використання респіраторних фторхінолонів III–IV покоління (левофлоксацин та моксифлоксацин).

Особливістю лікування хворих даної групи є використання переважно оригінальних препаратів.

У випадку необхідності призначення парентеральних форм антибактеріальних препаратів доцільно проводити ступеневу антибактеріальну терапію. Оптимальним варіантом ступеневої терапії є послідовне використання двох лікарських форм (для парентерального введення і прийому всередину) антибіотика. Проте можливе послідовне використання препаратів, близьких за антимікробними властивостями і з однаковим рівнем придбаної до них резистентності.

15 Патогенетична та симптоматична терапія хворих на НП

В патогенезі НП можуть виникати не тільки порушення функції легень, що проявляються задишкою та гіпоксемією, але і порушення з боку інших органів та систем. Тому патогенетична і симптоматична терапія можуть бути різноспрямованими, особливо у хворих

із супутніми захворюваннями. Основним патогенетичним методом корекції гіпоксемії у хворих із середньотяжким перебігом НП є *оксигенотерапія*. Проте у пацієнтів з тяжким та вкрай тяжким перебігом НП є оксигенотерапії вже може бути недостатньо і хворі нерідко потребують респіраторної підтримки (РП). Детальніше про покази та методики оксигенотерапії та РП йдеться в розділі 18 «Особливості ведення хворих на НП з тяжким перебігом у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ)».

За тяжкого перебігу НП на фоні гіповолемії (пов'язаної з обмеженням вживання рідини) та вазодилатації (вазоплегія відбувається у відповідь на виділення бактеріями екзо- та ендотоксинів, а також цитокінів, гістаміну тощо) нерідко виникає артеріальна гіпотензія. Тяжка НП є найчастішою причиною септичного шоку, тому артеріальна гіпотензія при тяжкому перебігу НП, аналогічна тій що виникає при сепсисі та септичному шоці іншої етіології. Основним засобом патогенетичної терапії є *в/венна інфузія* (більш детально в розділі 18). З іншого боку надмірна інфузійна терапія може сама призводити до посилення набряку легень та гіпоксемії, тому вона повинна проводитися на фоні інгаляції кисню, а також інтенсивного клініко-лабораторного моніторингу. Останні тенденції щодо лікування пацієнтів із септичною гіпотензією полягають у більш ранньому призначенні вазопресорів у низьких та помірних дозах – вже після короткотривалої початкової рідинної ресусцитації, тому такі хворі потребують переведення до ВІТ.

У літніх хворих на НП з супутньою патологією серцево-судинної системи можуть виникати або посилюватися *симптоми серцевої недостатності* (як лівошлуночкової, так і правошлуночкової). У таких випадках хворий потребує більш ретельного моніторингу, іноді, постановки центрального венозного катетера і вимірювання центрального венозного тиску (ЦВТ), а у тяжких випадках і сатурації центральної венозної крові. До вибору методів лікування та медикаментів доцільно залучати кардіолога, а у тяжких випадках такі хворі потребують переведення до ВІТ.

У літніх хворих з супутньою патологією нирок на фоні гіповолемії та артеріальної гіпотензії може виникати *гостра ниркова недостатність* або посилюватися хронічна ниркова недостатність. Таким хворим ранню корекцію волемічного стану спочатку слід проводити ентеральним шляхом, на фоні ретельного моніторингу об'єму добового діурезу, рідинного балансу і лабораторного контролю плазменного рівня креатиніну та сечовини. У разі прогресування ниркової недостатності моніторинг діурезу слід проводити погодинно, що потребує катетеризації сечового міхура та переведення хворого до ВІТ.

У деяких хворих, знову ж таки переважно похилого та старечого віку, на фоні дегідратації спостерігається *утруднення відкашлювання мокрот*. Це може супроводжуватися бронхообструкцією і прогресуванням порушень вентиляції та газообміну.

Патогенетичною терапією може бути оральна регідrataція (з урахуванням застережень зазначених вище та у розділі 18). Оскільки доказова база щодо ефективності муколітиків та засобів для відкашлювання щодо покращення результатів лікування обмежена, то ці препарати не слід застосовувати рутинно, а лише за чіткими показами. За наявності в'язкої мокроти, яка тяжко відходить, можливе **призначення муколітиків** (ацетилцистеїн, карбоцистеїн, амброксол) перорально, а також інгаляції засобів що поліпшують в'язкість мокротиння та її відходження (гіпертонічний 3 % розчин натрію хлориду, розчин гідрокарбонату натрію). За наявності бронхообструкції іноді слід використовувати **бронходилататори** в нейбулайзерній формі. У певної категорії пацієнтів ефективним можуть бути **постуральний дренаж** та **побуджувальна спірометрія** (періодичні глибокі вдихи).

У пацієнтів, які перебувають у ВІТ і яким проводять респіраторну підтримку (передусім через інтубаційну трубку) найбільш ефективної санації трахеобронхіального дерева досягають за допомогою **бронхоскопії**.

Оскільки в патогенезі тяжкої НП, а особливо її ускладнень (таких, як ГРДС, сепсис і т.д.) значну роль відіграє **надмірна прозапальна відповідь** організму (гіперреактивна імунна відповідь), то одним з перспективних напрямків лікування завжди розглядалася протизапальна терапія. Основними препаратами для протизапальної терапії є нестероїдні протизапальні засоби і **кортикостероїди**. Разом з тим нестероїдні протизапальні засоби не отримали широкого розповсюдження (для рутинного застосування) внаслідок несприятливого профілю безпечності. При тривалому застосуванні таких препаратів як диклофенак, кеторолак, ібупрофен нерідко виникають ускладнення з боку травного тракту (кровотечі) та нирок, що суттєво обмежило їх використання лише показами жарознижуючої терапії (для лікування при надмірній гіпертермії). Використання кортикостероїдів (препаратів з глюкокортикоїдною та мінералкортикоїдною активністю) супроводжується зниженням інтенсивності прозапальної відповіді і стабілізацією гемодинаміки (приблизно у третини хворих з септичним шоком). Разом з тим ці препарати викликають імуносупресію, підвищують рівень глікемії, а також можуть помірно підвищувати ризик шлунково-кишкових кровотеч. Численні дослідження впливу глюкокортикоїдів продемонстрували варіабельний вплив на летальність та тривалість госпіталізації при вірусній та бактеріальній НП. Протиріччя спостерігалися навіть в результатах декількох метааналізів, які були опубліковані протягом останнього десятиліття. Результати останніх досліджень свідчать, що при вірусній пневмонії застосування кортикостероїдів супроводжувалось збільшенням кількості ускладнень і підвищенням рівня летальності. В той же час, за даними останнього Кохрейнівського метааналізу, при використанні кортикостероїдів в загальній популяції хворих на НП відмічалось незначне, але статистично достовірне зниження летальності. При

лікуванні когорти пацієнтів з септичним шоком (значна частина з яких була саме з тяжкою НП), призначення кортикостероїдів супроводжувалось пришвидшенням відлучення від вазопресорів і від респіраторної підтримки. В обох дослідженнях була продемонстрована і тенденція (статистично не достовірна) до помірного зниження рівня летальності.

Таким чином, незважаючи на численні дослідження кортикостероїдів і декілька зовсім недавніх їх метааналізів, питання про необхідність рутинного їх призначення при бактеріальній НП залишається контрверсійним і не до кінця визначеним. На нашу думку доказів для їх рутинного призначення при НП середньої тяжкості не достатньо, в той час як при тяжкій НП з артеріальною гіпотензією (сепсисом та септичним шоком) у пацієнтів можна призначити так званий пробний курс. Він полягає в тому, що якщо застосування гідрокортизону в дозі 150 мг двічі на добу дозволить стабілізувати АТ чи зменшити дозу (температури) вазопресорів, то таких пацієнтів слід вважати тими, що «відповідають» на лікування. У них використання гідрокортизону можна продовжити 3–7 діб – до стабілізації стану. Якщо ж після застосування гідрокортизону в дозі 300 мг на добу стабілізації гемодинаміки не відбулося, то цих пацієнтів вважать такими, що «не відповідають» на лікування і продовжувати застосовувати глюкокортикоїди не слід. За отримання нових даних якісних клінічних досліджень і визначення субпопуляції хворих, в яких кортикостероїди найбільш ефективні, ці рекомендації можуть бути переглянуті.

У разі тривалого перебігу захворювання рекомендують застосовувати **нутритивну підтримку** з використанням збалансованих комерційних препаратів для клінічного харчування.

Усім пацієнтам з НП слід **припинити паління**. Хворим з середньотяжким та тяжким перебігом НП слід суттєво **обмежити рухову активність**. У пацієнтів, які перебувають у стаціонарі, руховий режим полягає у сидінні та періодичній нетривалій ходьбі. З одужанням рухову активність поступово збільшують. За наявності болю в грудній клітці доцільне **призначення традиційних знеболюючих засобів** (наприклад, анальгін, парацетамол).

Хворим з обмеженою рухливістю для профілактики тромбоемболії можуть бути призначені низькомолекулярні гепарини.

На сьогодні у хворих на НП **відсутні докази доцільності призначення**: біогенних стимуляторів, антигістамінних препаратів, вітамінів, імуномодуляторів (за виключенням гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора та препаратів Ig G для внутрішньовенного введення), а також тривалого застосування нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) і ненаркотичних анальгетиків. Ефективність та безпека зазначених лікарських засобів не підтверджена результатами рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, що не дає можливості рекомендувати їх для терапії пацієнтів із НП.

16 Ускладнення НП

До ускладнень НП відносяться: парапневмонічний плеврит; емпієма плеври; абсцес легені; ГРДС; гостра ЛН; септичний шок; поліорганна недостатність; ателектази; вторинна бактеріємія (з гематогенними вогнищами дисемінації – менінгіт; абсцес головного мозку та печінки; шкіри і м'яких тканин; ендокардит; перикардит; міокардит; нефрит та ін.

Абсцес легені – патологічний процес інфекційної етіології, що характеризується формуванням обмеженої порожнини в легеневій тканині (> 2 см в діаметрі) внаслідок її некрозу та гнійного розплавлення. Виникнення абсцесу легень пов'язують, насамперед, з анаеробними збудниками (*Bacteroides spp.*, *F. Nucleatum*, *Peptostreptococcus spp.* та ін.), досить часто – з ентеробактеріями (внаслідок аспірації вмісту ротоглотки) або *S. Aureus*.

Антибіотиком вибору є амоксицилін/клавуланова кислота або ампіцилін/сульбактам внутрішньовенно; можливе застосування цефоперазону/сульбактаму внутрішньовенно або поєднання бензилпеніциліну та метронідазолу внутрішньовенно, а потім амоксициліну та метронідазолу перорально (ступенева терапія). До альтернативних схем лікування відносять: комбінацію лінкозаміду з аміноглікозидом або цефалоспорином III–IV покоління; поєднання фторхінолону II–III покоління з метронідазолом; монотерапію фторхінолоном IV покоління або карбапенемом. Тривалість антибіотикотерапії визначають індивідуально, але, як правило, вона складає 3–4 тиж та більше.

Емпієма плеври (гнійний плеврит) — патологічний процес, який характеризується накопиченням гною у плевральній порожнині (кількість лейкоцитів у випоті більше 25 000/мл (з перевагою поліморфноядерних форм) та/або наявність мікроорганізмів (за даними бактеріоскопії або засіву), та/або рН менше 7,1). Основними збудниками емпієми плеври, яка пов'язана з пневмонією (з абсцесом легень або без нього), є анаероби (досить часто в поєднанні з аеробними грамнегативними бактеріями). У більшості хворих вдається здійснити цілеспрямовану антибактеріальну терапію на основі даних мікробіологічного дослідження плеврального випоту. Якщо збудника гнійного плевриту не виділено, необхідно призначити антибіотик/антибіотики, активні щодо ймовірних збудників. У випадку так званої гострої постпневмонічної емпієми плеври це, насамперед, *S. Pneumoniae*, *S. Pyogenes*, *S. Aureus* та *H. influenzae*. У такому випадку перевагу надають цефалоспоринам II–IV покоління.

При підгострому/хронічному перебігу емпієми плеври нерідко етіологічного значення набувають анаеробні стрептококи, бактероїди та грамнегативні ентеробактерії. У зв'язку з цим препаратами вибору є амоксицилін/клавуланова кислота або ампіцилін/сульбактам; альтернативними – карбапенем або цефалоспорин III–IV покоління у поєднанні з метронідазолом. Як правило, одночасно із антибактеріальною терапією проводять торакотомічне дренивання та рідше – торакоскопію і декортикацію.

17 Затяжний перебіг НП

У більшості хворих на НП після 3–5 днів потенційно ефективної антибактеріальної терапії нормалізується температура тіла та регресують інші клінічні ознаки захворювання. При цьому одужання за даними рентгенологічного дослідження, як правило, відзначають пізніше клінічного. У тих випадках, коли на фоні покращання клінічної картини до кінця 4-го тижня від початку захворювання на рентгенограмі не спостерігається повного розсмоктування інфільтратів у легенях, необхідно думати про пневмонію із затяжним перебігом.

Можливими **факторами ризику затяжного перебігу** захворювання можуть бути:

- вік старше 50 років;
- алкоголізм;
- наявність супутніх інвалідизуючих захворювань внутрішніх органів (ХОЗЛ, застійна серцева недостатність, ниркова недостатність, злоякісна пухлина, цукровий діабет та ін.);
- тяжкий перебіг пневмонії;
- мультичасткова поширеність пневмонічної інфільтрації;
- вірулентні збудники пневмонії (*L. Pneumophila*, *S. Aureus*, грамнегативні ентеробактерії);
- тютюнопаління;
- клінічна неефективність призначеної терапії (зберігаються лейкоцитоз та лихоманка);
- вторинна бактеріємія;
- набута антибіотикорезистентність збудника захворювання.

Особливого значення набуває правильність вибору емпіричної антибактеріальної терапії, режиму дозування та дотримання хворим усіх лікарських рекомендацій. Необхідно бути впевненим, що у вогнищі запалення створена необхідна концентрація антибіотика, а тому необхідно виключити «секвестровані» фокуси інфекції (наприклад, емпієма плеври, абсцес легень, позаторакальні «відсіви»).

Серед можливих причин повільного розсмоктування НП суттєве місце займає вторинна резистентність збудників до антибіотиків. Так, наприклад, факторами ризику антибіотикорезистентності *S. Pneumoniae* є вік старше 65 років, терапія β -лактамами упродовж останніх 3 міс, алкоголізм, імунодефіцитні захворювання/стани (включаючи прийом системних глюкокортикоїдів), множинні супутні захворювання внутрішніх органів.

За наявності факторів ризику затяжного перебігу НП, але якщо при цьому спостерігається клінічне покращання, через 4 тиж доцільно провести контрольне рентгенологічне дослідження ОГК. Якщо ознаки клінічного покращання відсутні та/або у пацієнта наявні фактори ризику затяжного перебігу НП, тоді, безумовно, показане негайне додаткове обстеження хворого – КТ ОГК, фібробронхоскопія та ін. (рис. 6).

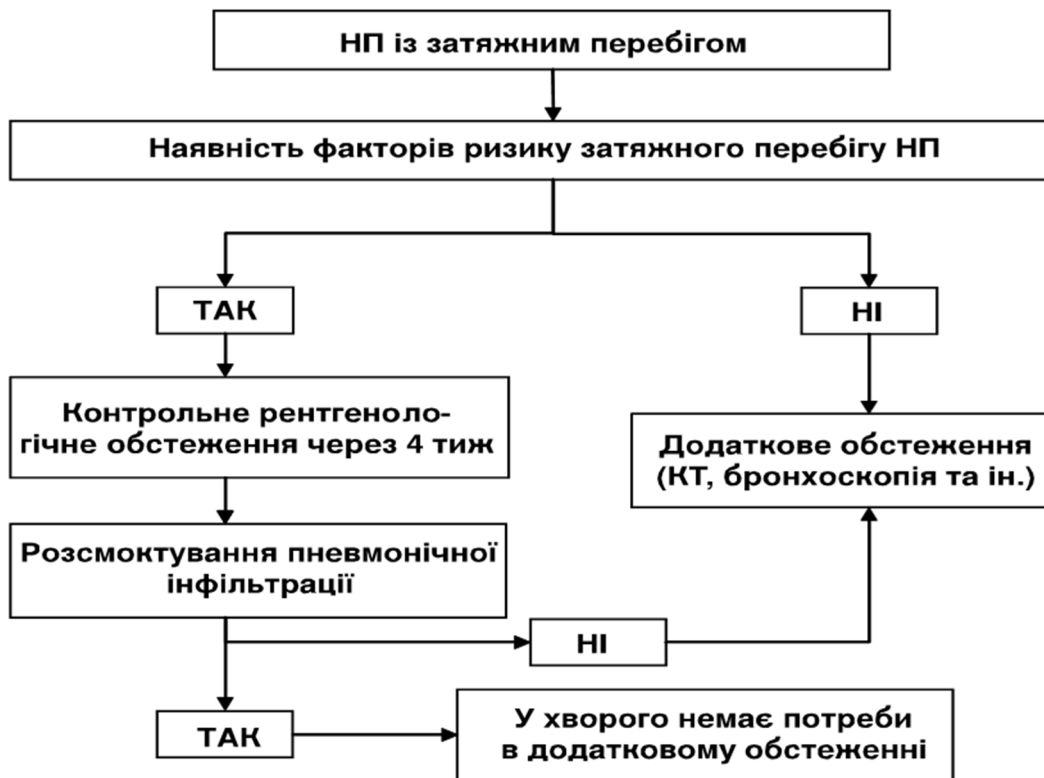


Рисунок 6 – Схема обстеження пацієнта з НП із затяжним перебігом

18 Особливості ведення хворих на НП з тяжким перебігом у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ)

Суперінфекція та нозокоміальна інфекція.

Окрім ефективності лікування хворих на НП у ВІТ слід регулярно оцінювати стан пацієнта на предмет можливої суперінфекції (зміну провідного збудника). Чіткого визначення суперінфекції, яке б давало клініцисту інструмент для її діагностики та успішного лікування не існує. Зокрема для пацієнтів з тяжкою грипозною пневмонією суперінфекцією буває приєднання будь-якої бактеріальної флори (найчастіше тієї, що колонізує ротоглотку), тоді як для пацієнтів з тяжкою бактеріальною пневмонією суперінфекція, це вже приєднання нозокоміальної інфекції.

Про нозокоміальну (госпітальну), тобто набуту в лікувальному закладі, інфекцію прийнято говорити лише тоді коли її епізод виникає/визначається через 48 год і пізніше з моменту госпіталізації. Якщо суперінфекція виникає з 3-го по 5-й день (включно) перебування пацієнта з НП в стаціонарі, тобто з 48 по 120 год, то найбільш вірогідними збудниками є все ті ж представники нормальної мікрофлори порожнини ротоглотки – *S. Aureus*, *S. Pneumoniae*, *H. influenzae*. Коли ж суперінфекція виникає з 6-го дня перебування пацієнта з НП в стаціонарі, то вона вже імовірно спричинена власне госпітальною мікрофлорою (на сьогодні це найчастіше *K. pneumoniae*, *P. Aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*).

Якщо ж пацієнт з тяжкою НП інтубований і понад 2 доби перебуває на механічній вентиляції, тоді суперінфекцію можна класифікувати вже як вентилятор-асоційовану пневмонію (ВАП). Інтубаційна трубка частково захищає від проникнення в трахею секрету з ротоглотки, але значно полегшує проникнення збудників ззовні в бронхи під час санації мокротиння з трахеї. Тому при ВАП вірогідність суперінфекції госпітальними полірезистентними штамами вища і таке інфікування часто виникає значно раніше – вже в період з 3-го по 5-й день перебування пацієнта у ВІТ. Тому у пацієнтів, які перебувають на вентиляції і яким часто проводять санацію трахеї відкритим способом (без застосування «закритих аспіраційних систем») поділ на ранню і пізню суперінфекцію не має такого істотного клінічного значення, як у інших категорій пацієнтів.

Патогенез суперінфекції. При вірусній пневмонії, викликаній вірусом грипу А (H1N1), існують специфічні ризики інфікування золотистим стафілококом (як його метицилінчутливим (MSSA), так і метицилінрезистентним (MRSA) штамами) та *S. Pneumoniae*. Це пов'язано з тим, що вірус грипу порушує як місцевий імунітет, так і загальну імунну відповідь (передусім продукцію інтерферону, баланс про- та протизапальних цитокінів, активність Т-кілерів), що робить легені чутливими саме до грампозитивних бактерій. Важливим позалегеневим видом суперінфекції при тяжкій грипоznій пневмонії є криптококовий менінгоенцефаліт.

Іншим є патогенез викликаной полірезистентними грамнегативними бактеріями суперінфекції при первинній бактеріальній пневмонії, де ключовим фактором є застосування антибіотиків. Якщо стан пацієнта тяжкий або вкрай тяжкий і навіть адекватна антибіотикотерапія не може призвести до швидкого одужання, то ротоглотку, трахею, бронхи, а у разі інтубації трахеї і ендотрахеальну трубку (ЕТТ), поступово колонізують збудники, які нечутливі до антибіотиків, якими лікують даного пацієнта. На початку це можуть бути передусім мікроорганізми, які зазвичай заселяють ротоглотку, шлунок чи кишківник і набули антибіотикорезистентності за кілька днів лікування пацієнта антибіотиками (коли навколо цих бактерій була субінгібіторна концентрація антибіотиків). Проте між колонізацією бронхів та інвазивною інфекцією легеневої паренхіми стоять потужні захисні бар'єри організму, подолати які поодиноким мікроорганізмам обтяженим генами антибіотикорезистентності не просто. Зазвичай між властивостями антибіотикорезистентності мікроорганізмів та інвазивністю (їх здатністю до інвазії в тканини) існує зворотна пропорційність. Це пов'язано з тим, що мікроорганізмам важко одночасно експресувати і гени антибіотикорезистентності і гени інвазивності. Тому зазвичай антибіотикорезистентні збудники в тканинах програють конкурентну боротьбу іншим збудникам, але у випадку застосування антибіотиків, коли антибіотикочутливі збудники гинуть, вони виходять на передній план і викликають

суперінфекцію. Тому, як правило, чим більше генів антибіотикорезистентності несуть в собі збудники (такі як *P. Aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, тим пізніше вони викликають інвазивну інфекцію. Як і в будь-якого правила, в цього теж існують виключення. Так останніми роками все частіше виявляють гіпервірулентні карбапенем-резистентні штами *K. pneumoniae* (передусім в Китаї), які є причиною численних епізодів нозокоміальної інфекції з несприятливими результатами лікування. В Україні останнім часом полірезистентні штами *K. pneumoniae* все частіше виявляють в лікарнях і частота нозокоміальної інфекції викликаній такими штамами неухильно зростає. У багатьох ВІТ *K. pneumoniae* з мокротиння вже висівається частіше, ніж *P. Aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*), що може вказувати в т.ч. і на більшу їх вірулентність.

В патогенезі подолання захисних бар'єрів полірезистентними штамами може напряму відігравати роль і фактор ятрогенності. Так при тривалому перебуванні у пацієнта ЕТТ та за неадекватного зволоження дихальної суміші на ній з часом накопичується все більше і більше мокротиння. В цьому мокротинні концентрація антибіотика рідко досягає рівня мінімальної інгібуючої, а лейкоцити та інтерферон туди теж не проникають і антибіотикорезистентні мікроорганізми можуть активно розмножуватися. Під час проведення вакуумаспірації трубкою-санатором можна занести шматочок мокротиння зі значною кількістю збудника в сегментарні бронхи. Якщо ця кількість перевищує так звану мінімальну інвазивну кількість (яка для кожного збудника відрізняється, залежно від його інвазивної здатності), то у такому разі невдовзі збудник подолає захисні бар'єри і у пацієнта відбудеться зміна провідного збудника – суперінфекція.

Діагностика суперінфекції. Діагностика суперінфекції мало чим відрізняється від діагностики самої бактеріальної пневмонії (особливо нозокоміальної). Про суперінфекцію можуть свідчити прогресування легневих інфільтратів або поява нових інфільтратів на рентгенограмі, особливо через декілька днів після поліпшення стану на фоні ефективного початкового лікування. Іншими симптомами є повернення чи посилення епізодів гіпертермії, наростання рівня лейкоцитозу та маркерів запалення, посилення гіпоксемії, артеріальної гіпотензії, тахікардії та інших симптомів легеневої та серцево-судинної недостатності після їх початкової стабілізації чи зниження інтенсивності на фоні успіху початкового лікування. При регулярному та ретельному бактеріоскопічному дослідженні мокротиння можна виявити збільшення його кількості та зміну характеру, збільшення кількості та зміну характеру збудника (найчастіше появу значної кількості грамнегативних бактерій), збільшення кількості лейкоцитів та кількості збудників, які виявляються в лейкоцитах та макрофагах. Регулярна та ретельна оцінка за шкалою CPIS дозволить формалізувати та об'єктивізувати стан пацієнта за вищеперерахованими клінічними методами і поліпшить чутливість та специфічність

діагностики порівняно з окремим застосуванням кожного з них. Регулярне проведення посівів мокроти з кількісним визначенням збудників (КУО/мл) дозволить найточніше підтвердити суперінфекцію та надати інформацію про перспективи проведення антибіотикотерапії. Діагностично значуща концентрація потенційного патогена в мокротинні пацієнта є $\geq 10^5$ КУО/мл – для трахеального аспірату і $\geq 10^4$ КУО/мл – для матеріалу, отриманого при проведенні бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ) з допомогою бронхоскопу. Застосування всіх цих методів особливо важливе у пацієнтів, які потребують проведення подовженої механічної вентиляції. Найчастіше суперінфекцію викликають збудники, які належать до групи ESKAPE патогенів, до якої відносять *E. Faecium*, *S. Aureus*, *K. Pneumoniae*, *A. Baumannii*, *P. Aeruginosa* та *Enterobacter spp.*

Антибіотикотерапія пацієнтів із суперінфекцією, викликану нозокоміальними збудниками. Оскільки існує надзвичайно висока різноманітність умов, при яких виникає суперінфекція; термінів лікування, в які вона трапляється; характеру антибіотикорезистентності збудників нозокоміальних інфекцій в різних лікарнях і т.п., тому єдиних рекомендацій, які були б ефективними у кожного конкретного пацієнта, не існує. Проте слід врахувати кілька загальних принципів, які можуть бути корисними при лікуванні таких пацієнтів у ВІТ.

У випадках появи симптомів, які свідчать про наявність суперінфекції, слід розглянути необхідність зміни антибіотиків, а при виявленні (підтвердженні) суперінфекції, така зміна обов'язкова. У випадку ранньої суперінфекції у пацієнтів з вірусною інфекцією, які до цього не отримували антибіотики доцільне використання препаратів, які активні у відношенні до грампозитивних та атипових збудників – комбінація бета-лактаму та макролідів. Тобто така терапія не відрізняється від комбінованої антибіотикотерапії при тяжкій первинній НП.

У випадку ранньої суперінфекції на фоні попередньої антибіотикотерапії (яка вже включала звичайний бета-лактам та макролід) доцільно застосування антипсевдомонадного бета-лактаму, а у разі виявлення грампозитивних збудників – препарату, який активний у відношенні до MRSA (ванкоміцин, лінезолід, цефобіпрол).

У випадку пізньої суперінфекції на фоні попередньої антибіотикотерапії єдиних рекомендацій не має. Зазвичай рекомендують застосування вже двох традиційних антипсевдомонадних препаратів або монотерапію більш потужним препаратом (наприклад карбапенемом чи новітнім захищеним цефалоспорином, а у недалекому майбутньому і захищеним карбапенемом). За виявлення грампозитивних збудників рекомендують додатково застосовувати антибіотики, які активні у відношенні до полірезистентних грам-позитивних збудників, такі як MRSA. Донедавна була рекомендація щодо рутинного застосування препаратів, які активні щодо MRSA навіть за відсутності підтвердження наявності таких

збудників, проте останнім часом частота виявлення резистентних грампозитивних збудників при пізній пневмонії суттєво знизилася і такі рекомендації переглядають.

У разі виявлення мультирезистентних і панрезистентних грамнегативних збудників наполегливо рекомендують докласти максимуму зусиль для визначення МІК – тобто ступеня резистентності збудника до кожного з потенційно ефективних антибіотиків. Такими препаратами зокрема можна вважати карбапенеми, колістин, фосфоміцин, тайгіциклін, аміноглікозиди (на сьогодні передусім амікацин), а також новітні інгібіторзахищені цефалоспорини, такі як фефталозан тазобактам. Саме після визначення МІК методом серійних розведень чи Е-тестів (чи за відсутності такої можливості, хоча б зони затримки росту в мм) можна цілеспрямовано визначити препарати для комбінованої антибіотикотерапії та їх дози.

Тривалість антибіотикотерапії пацієнтів із тяжкою НП. Останнім часом з'явилося достатньо переконливих даних, які аргументують скорочення терміну лікування антибіотиками хворих, в яких з допомогою початкової антибіотикотерапії вдалося досягнути клінічного ефекту (*категорія доказів В*). Якщо ще кілька років тому при тяжкій НП рекомендували проводити антибіотикотерапію 10 днів, то зараз (за умов отримання клінічного ефекту) цілком достатнім вважають тривалість курсу у 7 днів (*категорія доказів В*). Подовженого курсу лікування (понад 7 днів) потребують хворі з суперінфекцією, викликану неферментуючими полірезистентними грамнегативними бактеріями (такими як *P. Aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*). У такому разі тривалість терапії теж повинна визначатися досягнутим клінічним ефектом (зокрема, оцінка за шкалою CPIS < 6 балів та зниження рівня прокальцитоніну) радше, ніж якимись загальними рекомендаціями (наприклад, 10 чи 14 днів).

Лікування пацієнтів із септичним шоком. Тяжка НП є найбільш частою причиною сепсису та септичного шоку (у т.ч. згідно діагностичних критеріїв «Сепсис 3»). В нещодавно опублікованому дослідженні було встановлено, що приблизно третина хворих, госпіталізованих з НП відповідають критеріям сепсису. Тому у пацієнтів з тяжкою НП слід проводити ретельний моніторинг гемодинаміки і у разі виникнення артеріальної гіпотензії, резистивної до волемічного навантаження (інфузійної терапії) вчасно встановлювати діагноз септичного шоку та розпочинати вазопресорну підтримку. Критеріями септичного шоку якраз і є необхідність застосування вазопресорів для підтримки середнього АТ ≥ 65 мм рт. Ст., а також рівня лактату плазми крові ≥ 2 ммоль/л.

Протягом тривалого часу, починаючи з 2001 р., в стандарт лікування хворих з септичним шоком входила агресивна волемічна підтримка (рання цілеспрямована інфузійна терапія). Об'єм інфузійної терапії, доза вазопресорів та інотропних засобів за цією стратегією повинні базуватися на регулярній оцінці центрального венозного тиску (ЦВТ) та насиченні центральної венозної крові киснем. Інтенсивна інфузійна терапія дозволяє швидко корегувати

гіповолемію і підтримувати у хворих підвищений рівень ЦВТ та на фоні проведення ранньої респіраторної підтримки швидко корегувати десатурацію центральної венозної крові. Проте результати подальших досліджень не підтвердили позитивні ефекти цієї стратегії та поставили під сумнів необхідність переливання великих об'ємів рідини у перші години лікування хворих у відділенні невідкладної допомоги та у ВІТ. Незважаючи на це, інфузійна терапія в помірному темпі, вазопресорна підтримка для середнього $AT \geq 65$ мм рт. Ст., а також рання респіраторна підтримка (інвазивна, з достатнім рівнем ПТКВ) міцно увійшли в рутинну клінічну практику. Поєднане застосування цих методів у перші години лікування пацієнтів із септичним шоком (у т.ч. при тяжкій НП) на сьогодні не підлягає сумніву. Після стабілізації гемодинаміки і зниження доз (темпу інфузії) вазопресорних препаратів темп в/венного введення розчинів теж слід знизити і поступово переходити на рестриктивний тип інфузійної терапії. Серед засобів для інфузії на етапі початкової рідинної ресусцитації застосовують кристалоїди (переважно збалансовані), а при необхідності використання колоїдів перевагу надають розчинам альбуміну.

Методи підтримки та корекції оксигенації. У переважної більшості хворих з НП, які потребують госпіталізації до ВІТ спостерігають порушення оксигенації, що проявляється зниженням сатурації та індексу консигнації PaO_2/FiO_2 . Такі хворі потребують оксигенотерапії або респіраторної підтримки за тими ж правилами, які прийняті для пацієнтів з ГРДС. Якщо при диханні повітрям порушення оксигенації помірні, наприклад, $SpO_2 \geq 94-96$ % для осіб молодого та середнього віку (до 60 р.), $\geq 91-93$ % для осіб похилого віку (до 75 р.), 88–91 % для осіб старечого віку (понад 75 р.) і задишка не виражена, то підтримку оксигенації можна розпочинати з оксигенотерапії. Якщо ж порушення оксигенації більш виражені або у них є задишка чи інші симптоми дихальної недостатності, то слід розпочати респіраторну підтримку. Її проводять в режимі неінвазивної (через лицьову чи носову маски чи спеціальний шлем) чи інвазивної вентиляції (допоміжної чи контрольованої ч/з інтубаційну трубку). Єдиних показань та критеріїв до оксигенотерапії та неінвазивної вентиляції не існує, проте деякі автори все ж таки наводять умовні рекомендації щодо вибору певних методів залежно від рівня показника PaO_2/FiO_2 :

- 400–300 – оксигенотерапія;
- 300–200 – неінвазивна вентиляція;
- 200–100 – інвазивна вентиляція;
- < 100 – інвазивна вентиляція з високим ПТКВ, екстракорпоральна мембранна оксигенація.

За ступенем ефективності, але і за ступенем інвазивності/складності методи оксигенації можна розташувати у наступній послідовності: інгаляція кисню через лицьову маску чи носові

канюлі (помірні концентрації кисню) → інгаляція кисню через лицьову маску приєднану до мішка-резервуару (високі концентрації кисню) → інгаляція кисню через спеціальні носові канюлі з високим потоком (високі концентрації кисню) → неінвазивна вентиляція (через маску) з постійним високим потоком чи безперервним позитивним тиском → неінвазивна вентиляція в режимі підтримки тиском (з інспіраторним та експіраторним тригерами, а також компенсацією витоків) → інвазивна допоміжна чи допоміжно-контрольована вентиляція → інвазивна контрольована вентиляція з максимальною адаптацією пацієнта до респіратору (глибока аналгоседація ± міорелаксація). Перерахований арсенал засобів оксигенотерапії та респіраторної підтримки дуже широкий, а декі з методів потребують сучасного обладнання (канюлі, маски, кріплення для них, респіратори, витратні матеріали, такі як фільтри та ін.), а також відповідних знань та практичних навичок. Оскільки оснащення та можливість придбання витратних матеріалів в різних ВІТ можуть сильно відрізнятися, тому вибір методів залежить від цих факторів. В кожній лікарні слід прописати свій локальний протокол респіраторної підтримки залежно від тяжкості стану пацієнта, наявності відповідної апаратури та її доступності (наприклад в період епідемій грипу) та ін. факторів.

Якщо хворі з помірними порушеннями оксигенації ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ від 300 до 200) не потребують інвазивної респіраторної підтримки, а звичайна оксигенотерапія в них вже не достатня, то окрім неінвазивної вентиляції в них можна спробувати метод інгаляції кисню через спеціальні носові канюлі з високим потоком (*категорія доказів А*).

Інвазивна механічна вентиляція. Незважаючи на успіхи, які продемонстрували сучасні методи оксигенотерапії та неінвазивної вентиляції, значна частка хворих з тяжкою НП все ж таки потребує інтубації трахеї та проведення інвазивної механічної вентиляції.

Показаннями до проведення інтубації та проведення інвазивної вентиляції можуть бути:

- погіршення стану пацієнта на фоні проведення інгаляції кисню чи неінвазивної вентиляції, а саме:
 - порушення свідомості;
 - наростання задишки та тахіпное (ЧД понад 35–40/хв);
 - поява симптомів втоми дихальних м'язів (зменшення дихального об'єму і поверхневе дихання, активна участь в диханні допоміжних дихальних м'язів);
 - наростання кількості мокроти та неспроможність її відкашлювати;
- септичний шок;
- $\text{SpO}_2 < 90\%$ чи $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$;
- $\text{PaCO}_2 > 60$ мм рт. Ст.

Показами для інтубації та початку ШВЛ повинні слугувати не стільки окремі параметри газообміну та симптоми дихальної недостатності, а передусім негативна їх динаміка.

При виборі параметрів вентиляції слід сконцентруватись на використанні малих величин дихального об'єму (ДО) – близько 6 мл/кг ідеальної маси тіла, а також на підтриманні низького тиску плато (< 32 см вод. Ст.). Окремих досліджень за участі хворих з НП не проводили, але хворі з тяжкою НП, як правило, відповідають критеріям ГРДС, а пневмонія є найчастішою причиною ГРДС. При ГРДС використання малих ДО має найвищий рівень доказової бази (категорія доказів А) і вже міцно увійшло в рутинну клінічну практику. У таких хворих використання малих величин ДО нерідко супроводжується відчуттям нехватки повітря і у них виникає посилене бажання вдихнути глибше (інтенсивний респіраторний драйв). Якщо такі посилені зусилля підтримуються респіратором, то це може призводити значного збільшення ДО та перерозтягнення легень. Попередження перерозтягнення легень особливо важливе на початку проведення вентиляції (категорія доказів В). Якщо ж респіратор не встигає підтримати інтенсивні дихальні зусилля пацієнта («піддихування»), то це супроводжується десинхронізацією пацієнта і респіатора та виникненням значного негативного інтраплеврального тиску. Негативний інтраплевральний тиск на фоні високого інтраальвеолярного тиску (на фоні високого ПТКВ та тиску плато) призводять до значного збільшення транспульмонарного тиску (driving pressure – рушійного тиску). На сьогодні наявні результати декількох досліджень, які демонструють, що підвищення транспульмонарного тиску на фоні «піддихування» супроводжується прогресуванням та зменшенням ефективності лікування (категорія доказів В). Таке ушкодження легень, що викликане надмірно інтенсивним диханням пацієнта нещодавно отримало свою специфічну назву Self-inflicted lung injury (SILI – самостійно нанесене ушкодження легень). Його профілактика полягає в зменшенні задишки і попередженні надмірно-глибокого дихання і досягається передусім покращенням адаптації хворого до респіраторної підтримки. Адаптації хворого з помірним ушкодженням легень до респіратору легше досягнути при застосовуванні сучасної дихальної апаратури, яка спроможна адекватно підтримати спонтанне дихання пацієнта. Разом з тим, у хворих з вираженим ушкодженням легень (ГРДС середнього ступеня тяжкості) слід застосовувати адаптацію до респіраторної підтримки за рахунок глибокої аналгоседації. У більшості хворих для адаптації до респіраторної підтримки цілком достатньо проведення аналгоседації, проте у хворих з тяжким ГРДС на фоні «жорстких легень» і особливо малих величин ДО навіть цей метод не є ефективним. У випадку ГРДС з $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ для попередження «піддихування» на початкових етапах проведення ШВЛ слід застосовувати міорелаксацію (з допомогою сучасних міорелаксантів, таких як цисатракуріум) тривалістю до 2 діб. Такий підхід продемонстрував покращання результатів лікування (категорія доказів В).

У хворих НП та ГРДС середнього та тяжкого ступеню $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ позитивний вплив на виживання продемонстрував високий рівень ПТКВ (*категорія доказів B*).

Застосування положення на животі. До недавнього часу вентиляція в положенні на животі (проун-позиція) розглядалася як засіб зменшення набряку нижньо-дорсальних і так званих «залежних» ділянок легень і тим самим метод, який сприяє їх розправленню у хворих з тяжким ГРДС. Його застосування довело свою ефективність і в якості ефективного засобу для підтримки оксигенації і у хворих з середньо-тяжким ГРДС. У хворих з ГРДС та $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ його застосування навіть продемонструвало достовірне підвищення оксигенації, та покращання результатів лікування (*категорія доказів B*). На сьогоднішній день з'являється все більше доказів того, застосування проун-позиції може бути ефективним і у хворих з НП в яких порушення оксигенації менш виражені $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ (категорія доказів D).

Екстракорпоральна мембранна оксигенація (ЕКМО). ЕКМО може застосовуватись у хворих з вкрай тяжкою НП, в яких ані з допомогою традиційних методів респіраторної підтримки, ані з допомогою спеціальних засобів (застосування високих рівнів ПТКВ, позиції на животі, маневру, що розкриває легені, міорелаксації) не вдалося досягнути прийнятного газового складу крові.

Профілактика венозного тромбоемболізму. У іммобілізованих пацієнтів з високим ризиком тромбоемболічних ускладнень (при оцінці за відповідними шкалами) слід розглянути покази та протипокази щодо проведення тромбопрофілактики (*категорія доказів A*). Проте ці дані були отримані на загальній популяції терапевтичних хворих і кількість пацієнтів з тяжкою НП в цих дослідженнях була незначною.

Вибір засобу (гепарин чи один з низькомолекулярних гепаринів його дози, періодичність введення, а також спосіб клініко-лабораторного та інструментального (візкозетрія) контролю вибирають відповідно до вираженості факторів ризику та можливостей відповідного відділення. Слід підкреслити, що чим тяжчий стан пацієнта тим більша вірогідність розвитку геморагічних ускладнень. У хворих з тяжкою НП, які потребують механічної вентиляції доказова база як щодо ефективності, так і щодо безпеки застосування гепарину та низькомолекулярних гепаринів дуже обмежена. В останніх закордонних клінічних протоколах та настановах тромбопрофілактика не рекомендована для рутинного застосування у більшості хворих з тяжкою НП, а покази повинні визначатися індивідуально у хворих з наявністю додаткових факторів ризику тромбоемболізму.

19 Профілактика НП

Для профілактики НП використовують антипневмококову та протигрипозну вакцини. Доцільність застосування першої з них пояснюється, головним чином, тим, що і сьогодні

S. pneumoniae залишається провідним збудником НП у дорослих, та, не дивлячись на доступну ефективну антибактеріальну терапію, зумовлює високий рівень захворюваності і летальності. З метою специфічної профілактики інвазивної пневмококової інфекції, у тому числі і пневмококової НП з вторинною бактеріємією, використовують пневмококову вакцину. На сьогодні для профілактики пневмококової інфекції застосовують два типи пневмококової вакцини – некон'юговану полісахаридну 23-валентну пневмококову вакцину (ППВ-23) і кон'юговану 13-валентну вакцину (ПКВ-13). Категорії осіб, яким рекомендується проведення антипневмококової вакцинації, наведені в таблиці 18.

Нерідко пацієнти мають показання щодо введення як антипневмококової вакцини, так і протигрипозної вакцини. Ці вакцини можна вводити одночасно (в різні руки), що не призводить до збільшення частоти небажаних реакцій або зниження імунної відповіді. Ефективність протигрипозної вакцини у попередженні розвитку грипу та його ускладнень (у тому числі і НП) у здорових осіб молодше 50 років оцінюється досить високо. У осіб віком 65 років і більше вакцинація є помірно ефективною, але при цьому здатна знизити частоту епізодів інфекції верхніх дихальних шляхів, НП, госпіталізації та летальних наслідків. Виділяють наступні цільові групи для проведення вакцинації:

- особи старше 50 років;
- особи, що проживають у будинках тривалого догляду за пристарілими;
- пацієнти з хронічними бронхолегеневими та серцево-судинними захворюваннями;
- дорослі, які підлягають постійному медичному нагляду, і які лікувались стаціонарно у попередньому році з приводу метаболічних порушень (в тому числі цукровий діабет), захворювань нирок, гемоглобінопатії, імунodefіцитного стану (ВІЛ-інфекція);
- жінки у II і III триместрах вагітності.

Оскільки вакцинація медичних працівників зменшує ризик летального наслідку серед пацієнтів сестринського догляду, то показання до її проведення розширюються за рахунок таких контингентів як:

- лікарі, медсестри та інший персонал лікарень та амбулаторних закладів;
- співробітники відділень тривалого догляду;
- члени родин (в тому числі і діти) осіб, які належать до груп ризику;
- медичні працівники, які здійснюють догляд вдома за особами, що належать до груп ризику.

Оптимальним часом для проведення вакцинації є жовтень – перша половина листопаду. Вакцинація повинна проводитись щорічно, оскільки рівень захисних антитіл знижується протягом року.

В зв'язку з тим, що НП є гострим захворюванням, в диспансеризації такі пацієнти не мають потреби. В той час, у хворих на протязі року після перенесеної НП ризик смерті залишається підвищеним в порівнянні із загальною популяцією. Однією з причин цього є розвиток/декомпенсація серцево-судинних захворювань, пов'язаний з НП.

Таблиця 18 – Рекомендації з використання антипневмококових вакцин*

Популяції пацієнтів, яким рекомендована вакцинація	ПКВ-23	ПКВ-13
1	2	3
Пацієнти без імунодефіциту	віком > 65 років	віком < 5 і $\geq$ 50 років
Особи із хронічними захворюваннями: - легень (наприклад, ХОЗЛ); - цукровим діабетом; - алкоголізмом; - печінки (цироз); - нирок	віком > 2 і < 65 років	віком < 5 і $\geq$ 50
Особи що проживають у певних умовах оточуючого середовища або особливому соціальному середовищі	віком > 2 і < 65 років	віком < 5 і $\geq$ 50 років
Особи із функціональною або органічною аспленією (наприклад, із серповидно-клітинною анемією, після спленектомії)	віком > 2 і < 65 років	віком < 5 і $\geq$ 50 років
Особи з імунодефіцитними станами, включаючи пацієнтів із: - ВІЛ-інфекцією; - вроджені та набуті імунодефіцити - лейкомією; - хворобою Ходжкіна; - лімфомами; - множинною мієломою; - генералізованими злоякісними новоутвореннями; - імуносупресивною терапією (включаючи хіміотерапію); - тривалим застосуванням системних кортикостероїдів або променевої терапії; - хронічною нирковою недостатністю; - нефротичним синдромом; - трансплантатом кісткового мозку; - трансплантатом солідного органу	віком > 2 років	віком < 5 і $\geq$ 50 років

Примітка. * – згідно даних ВООЗ ППВ-23 ефективна для профілактики інвазивних пневмококових захворювань і пневмонії у здорових дорослих молодого віку, але менш ефективна у дорослих похилого віку з нормальним імунним статусом і у пацієнтів з супутніми захворюваннями, та не ефективна у пацієнтів будь-якого віку з імунодефіцитними станами. Вакцинація ПКВ-13 рекомендована дорослим особам старше 50 років, особливо з підвищеним ризиком розвитку інвазивної пневмококової інфекції (особи віком 65 років і старше, особи з імунодефіцитними станами, хронічними супутніми захворюваннями).

Резюме

Запропоновані клінічні настанови присвячені актуальній проблемі пульмонології та інтенсивної терапії – НП. В них враховані наявна доказова база та сучасні наукові розробки багатьох вітчизняних та зарубіжних дослідників. Наведені визначення та класифікації НП, сучасні епідеміологічні дані про її поширеність, показники смертності і летальності. Детально висвітлені питання етіології, патогенезу та діагностики захворювання. Описані сучасні підходи до лікування хворих на 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 таким пацієнтам і підвищить ефективність їх лікування у різних відділеннях багатопрофільних лікувальних закладів.

Література

1. Авдеев, С. Н. Аспирационная пневмония [Текст] / С. Н. Авдеев // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2008. – Том. 10, №3. – С. 216–233.
2. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. " Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю " Пульмонологія " [Текст] – Київ : ТОВ «Велес», 2007. – 148 с.
3. Пульмонология [Текст] : национальное руководство / под ред. А. Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 960 с. – (Серия « Национальные руководства »).
4. Страчунский, Л. С. Современная антимикробная химиотерапия [Текст] / Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов – М. : Боргес, 2002.
5. Страчунский, Л. С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии [Текст] / Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов., С. Н. Козлов ; М-во общ. и проф. Образования РФ, Смоленск. ; МАКМАХ, 2007. – 464 с.
6. Яковлев, С. В. Осложнения пневмонии: абсцесс и эмпиема плевры [Текст] / С. В. Яковлев // Consilium Medicum. – 2006. – Том 4, №7. – С. 32–34.
7. Abraham Van Parijs, B. Review of pneumococcal conjugate vaccine in adults: implications on clinical development [Text] / B. Abraham Van Parijs // Vaccine. – 2004. –Vol. 22. –; P. 1362–1371.
8. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia [Text] / American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. : Am. J. Respir. Crit. Care. Med., 2005. Vol. 171. – P. 388–416.
9. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia [Text] / Bauer T. T. [et al.] // J. Intern. Med. – 2006. – Vol. 260. – P. 93–101.
10. Treatment and outcomes for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia [Text] / Berjohn C. M. [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2008. – Vol. 87: 160–166.
11. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults [Text] / Thorax., 2001; P. 56–64.
12. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults [Text] / Dear K. [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2003. – Vol. 4.
13. Changes in fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* after 7-valent conjugate vaccination [Text] / Campa A. G. [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 15. – P. 905–911.
14. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults [Text] / Roux A. [et al.] // Chest. – 2004. – Vol. 125. – P. 1343–1351.
15. Efficacy and safety of sequential amoxicillin/clavulanate in the treatment of anaerobic lung infection [Text] / Fernandez-Sabe N. [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 22. P. 185–187.
16. Aetiology of, and risk factors for, recurrent community-acquired pneumonia [Text] / Garcia-Vidal C. [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2009. – Vol. 15. – P. 1033–1038.
17. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – Full version. [Text] / Woodhead M. [et al.] : Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Clin. Microbiol. Infect. – 2011. – Vol. 17 (Suppl. 6). – P. 1–59.
18. Longitudinal European surveillance study of antibiotic resistance of *Haemophilus influenza* [Text] / W. T. Jansen [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2006. – Vol. 58. – P. 873–877.

-
19. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods [Text] / N. Johansson [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 50. – P. 202–209.
 20. Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia [Text] / R Menendez [et al.] // Thorax. – 2008. – Vol. 63. – P. 447–452.
 21. Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections presenting in the community [Text] / D. Nathwani [et al.] // J. Antimicrob. Chem. – 2008. – Vol. 61– P. 976–994.
 22. Moxifloxacin vs ampicillin/sulbactam in aspiration pneumonia and primary lung abscess [Text] / S. R. Ott [et al.] // Infection. – 2008. – Vol. 36. – P 23–30.
 23. A review of clinical failures associated with macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* [Text] / M. Rzesutek [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2004. – Vol. 24. – P. 95–104.
 24. Adjunctive therapies for community-acquired pneumonia: a systematic review [Text] / I. I. Siempos [et al.] // J Antimicrob Chemother. – 2008. – Vol. 62. – P. 661–668.
 25. Diagnosis of *Streptococcus pneumoniae* infections in adults with bacteremia and community-acquired pneumonia: clinical comparison of pneumococcal PCR and urinary antigen detection [Text] / M. D. Smith [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2009. – Vol. 47. – P. 1046–1049.
 26. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / K. Z. Vardakas [et al.] // CMAJ. – 2008. – Vol. 179. – P. 1269–1277.
 27. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://jac.oxfordjournals.org/content/62/1/5.full.pdf+html>.
 28. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2663477/>
 29. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://ajrccm.atsjournals.org/content/171/4/388.full.pdf+html>
 30. Нозокомиальная пневмония у взрослых (Национальные рекомендации) [Электронный ресурс]. – Режим доступа : http://www.antibiotic.ru/cmac/pdf/11_2_100.pdf
 31. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination [Text] / G. R. Bernard, [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1994. – Vol. 149: – P. 818–824.
 32. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial [Text] / J. Chastre [et al.] // JAMA. – 2003. – Vol. 290. – P. 2588–2598.
 33. NICE Guideline 191: Pneumonia: Diagnosis and management of community- and hospital-acquired pneumonia in adults. Published: 3 December 2014 nice.org.uk/guidance/cg191
 34. What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression [Text] / D. F. Florescu [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 54. – P. 670–680.
 35. Povoia P. Antibiotics in critically ill patients- a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams [Text] / J. Goncalves-Pereira [et al.] // Crit. Care. – 2011. – Vol. 15. – R. 206.
 36. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome [Text] / J. F. Murray [et al.] // Am. Rev. Respir. Dis. – 1988. – Vol. – 138. – P. 720–791.
-

-
37. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults [Text] / R. Pugh [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011. – Vol. 10. – CD007577.
 38. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics [Text] / J. Roberts [et al.] // Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 37. – P. 2071–2078.
 39. The ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome. The Berlin definition of ARDS [Электронный ресурс] / JAMA. Published online May 21, 2012; doi:10.1001/jama.2012.5669.
 40. Subtherapeutic initial β -lactam concentrations in select critically ill patients. Association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations [Text] A. A. Udy [et al.] // Chest. – 2012. – Vol. 142. – P. 30–39.
 41. MMWR. October 12, 2012; (40):61 Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).
 42. WHO position paper on pneumococcal vaccines /Weekly epidemiological record, No. 14, 6 April 2012, 129–144/ www.who.int
 43. WHO Weekly Epidemiological Record, 23 March 2007, No.12, 2007, 82, 93-104, www.who.int/wer.
 44. Dr Fatimah S Dawood MD, A Danielle Iuliano PhD, Carrie Reed DSc, Martin I Meltzer PhD, David K Shay MD, Po-Yung Cheng PhD and others Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study The Lancet Infectious diseases – Oct. 2012, Volume 12, Number 9. – p. 697 – 712.
 45. О.А. Голубовская. – Применение стандартных иммуноглобулинов для лечения тяжелых форм гриппа – Клиническая инфектология и паразитология - 2017 – Т.6 - №1 – 25-31
 46. Л.Р. Шостакович-Корецька, А.В. Чернець. Внутрішньовенний імуноглобулін у лікуванні грипу та пневмоній (огляд міжнародних досліджень та власні дані) – Новости медицины и фармации в Украине - №1(600) - 2017 – с. 8 – 1.
 47. О.А. Голубовская, О.Н. Горошко. Грипп А/California/7/2009(H1N1) pdm09 в 2015-2016 гг. Клинический случай. – Клиническая инфектология и паразитология - №
 48. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. JAMA 2009; 302:1872-1879.
 49. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine origin influenza A (H1N1) in Mexico. N Engl J Med 2009; 361:680-689
 50. Prina E. et al. //New aspects in the management of pneumonia Critical Care (2016) 20:267 DOI 10.1186/s13054-016-1442-y.
 51. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. J Allergy Clin Immunol. 2009;124:1161–78.
 52. Gordon CL, Langan K, Charles PGP, et al. Pooled human immunoglobulin therapy in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A (H1N1) pneumonitis and immunoglobulin G2 subclass deficiency. Clin Infect Dis 2011; first published online December 16, 2010 doi:10.1093/cid/ciq082. <http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2010/12/16/cid.ciq082.full>. Accessed January 4, 2011.
 53. Gordon CL, Johnson, PD, Permezel M, et al. Association between severe pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection and immunoglobulin G(2) subclass deficiency. Clin Infect Dis 2010; 50:672-678.
-

54. Hong DK, Tremoulet AH, Burns JC, et al. Cross-reactive neutralizing antibody against pandemic 2009 H1N1 influenza A virus in intravenous immunoglobulin preparations. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:67-69.
55. Qiang Liu, Yuan-hong Zhou and Zhan-qiu Yang/The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy//*Cellular & Molecular Immunology* (2015) 13, 3–10; doi:10.1038/cmi.2015.74; published online 20 July 2015
56. Choi SH, Hong SB, Ko GB, et al. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 15;186(4):325-32. doi: 10.1164/rccm.201112-2240OC. Epub 2012 Jun 14.
57. Piralla A, Rovida F, Girello A, et al. Frequency of respiratory virus infections and next-generation analysis of influenza A/H1N1pdm09 dynamics in the lower respiratory tract of patients admitted to the ICU. *PLoS One*. 2017; 12(6):e0178926.
58. Visseaux B, Burdet C, Voiriot G, et al. Prevalence of respiratory viruses among adults, by season, age, respiratory tract region and type of medical unit in Paris, France, from 2011 to 2016. *PLoS One*. 2017; 12(7):e0180888.
59. Voiriot G, Visseaux B, Cohen J, et al. Viral-bacterial coinfection affects the presentation and alters the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2016; 20: 375. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1517-9> PMID: 27852281.
60. van Someren GreÂve F, Ong DSY, Cremer OL, et al. Clinical practice of respiratory virus diagnostics in critically ill patients with a suspected pneumonia: A prospective observational study. *J Clin Virol*. 2016; 83: 37-42.
61. Walter JM, Wunderink RG. Severe Respiratory Viral Infections: New Evidence and Changing Paradigms. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(3):455-474.
62. Mirouse A., Vignon P, Piron P, et al. Severe varicella-zoster virus pneumonia: a multicenter cohort study. *Crit Care*. 2017; 21(1):137. doi: 10.1186/s13054-017-1731-0.
63. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006; 34:1589–96.
64. Sterling SA, Miller WR, Pryor J, et al. The impact of timing of antibiotics on outcomes in severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2015;43:1907–15.
65. Sligl WI, Asadi L, Eurich DT, et al. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42:420–32.
66. Emmet O'Brien M, Restrepo MI, Martin-Loeches I. Update on the combination effect of macrolide antibiotics in community-acquired pneumonia. *Respir Investig*. 2015; 53(5):201-9.
67. Rello J, Perez A. Precision medicine for the treatment of severe pneumonia in intensive care. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(3):297-316.
68. Afshar M, Foster CL, Layden JE, Burnham EL. Azithromycin use and outcomes in severe sepsis patients with and without pneumonia. *J Crit Care*. 2016; 32:120-5.
69. Lee JH, Kim HJ, Kim YH. Is β -Lactam Plus Macrolide More Effective than β -Lactam Plus Fluoroquinolone among Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia?: a Systemic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci*. 2017; 32(1):77-84.
70. Rae N, Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Oral versus intravenous clarithromycin in moderate to severe community-acquired pneumonia: an observational study. *Pneumonia (Nathan)*. 2017 Feb 5;9:2. doi: 10.1186/s41479-017-0025-2.

-
71. Rahmel T, Asmussen S, Karlik J, et al. Moxifloxacin monotherapy versus combination therapy in patients with severe community-acquired pneumonia evoked ARDS. *BMC Anesthesiol.* 2017 Jun 14;17(1):78. doi: 10.1186/s12871-017-0376-5.
 72. Shepardson KM, Larson K, Morton RV, Prigge JR, Schmidt EE, Huber VC, Rynda-Apple A. Differential Type I Interferon Signaling Is a Master Regulator of Susceptibility to Postinfluenza Bacterial Superinfection. *MBio.* 2016 May 3;7(3). pii: e00506-16. doi: 10.1128/mBio.00506-16.
 73. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults.
 74. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G.
 75. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Aug 24;(8):CD007577. doi: 10.1002/14651858.CD007577.pub3. Review.
 76. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med.* 2015;372:1629–38.
 77. Montull B, Menendez R, Torres A, et al. Predictors of severe sepsis among patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *PLoS One.* 2016;11:e0145929.
 78. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368–77.
 79. Angus DC, Barnato AE, Bell D, et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators. *Intensive Care Med.* 2015;41:1549–60. Russell JA, Moller MH, Annane D. Early goal-directed therapy: from discovery through enthusiasm to equipoise? *Intensive Care Med.* 2015;41:1676–8.
 80. Phua J, Dean NC, Guo Q et al. Severe community-acquired pneumonia: timely management measures in the first 24 hours. *Crit Care.* 2016, 28;20:237.
 81. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med.* 2015;372:2185–96.
 82. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA.* 2016;315:788–800.
 83. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1301–8.
 84. Needham DM, Yang T, Dinglas VD, et al. Timing of low tidal volume ventilation and intensive care unit mortality in acute respiratory distress syndrome. A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:177–85.
 85. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2015;372:747–55.
 86. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010;363:1107–16.].
 87. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2010;303:865–73.
 88. Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368:2159–68.
 89. Blum CA, Nigro N, Briel M, et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385:1511–8.
-

-
90. Torres A, Sibila O, Ferrer M, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:677–86.
 91. Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P, et al. Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163:519–28.
 92. Horita N, Otsuka T, Haranaga S, et al. Adjunctive systemic corticosteroids for hospitalized community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis 2015 update. *Sci Rep*. 2015;5:14061.
 93. Wan YD, Sun TW, Liu ZQ, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2016;149:209–19.
 94. Ceccato A, Cilloniz C, Ranzani OT, et al. Treatment with macrolides and glucocorticosteroids in severe community-acquired pneumonia: A post-hoc exploratory analysis of a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2017; 12(6):e0178022. doi: 10.1371/journal.pone.0178022.
 95. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Mar 7;3:CD010406. doi: 10.1002/14651858.CD010406.pub2.
 96. Diaz E, Martin-Loeches I, Canadell L, et al. Corticosteroid therapy in patients with primary viral pneumonia due to pandemic (H1N1) 2009 influenza. *J Infect*. 2012; 64(3):311–8.
 97. Cao B, Gao H, Zhou B, et al. Adjuvant Corticosteroid Treatment in Adults With Influenza A (H7N9) Viral Pneumonia. *Crit Care Med*. 2016 Jun;44(6):e318–28. doi: 10.1097/CCM.0000000000001616.
 98. Mirouse A, Vignon P, Piron P, et al. Severe varicella-zoster virus pneumonia: a multicenter cohort study. *Crit Care*. 2017; 21(1):137. doi: 10.1186/s13054-017-1731-0.
 99. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost* 2000;83:14–9.
 100. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med*. 2015;43:3–12.
 101. Guo Q, Li HY, Li YM, et al. Compliance with severe sepsis bundles and its effect on patient outcomes of severe community-acquired pneumonia in a limited resources country. *Arch Med Sci*. 2014;10: 970–8.
 102. Georges H, Journaux C, Devos P, et al. Improvement in process of care and outcome in patients requiring intensive care unit admission for community acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2013;13:196.
 103. Hortmann M, Heppner HJ, Popp S, Lad T, Christ M. Reduction of mortality in community-acquired pneumonia after implementing standardized care bundles in the emergency department. *Eur J Emerg Med*. 2014;21:429–35.
 104. Lim WS, Rodrigo C, Turner AM, Welham S, Calvert JM, British Thoracic S. British Thoracic Society community-acquired pneumonia care bundle: results of a national implementation project. *Thorax*. 2016;71:288–90.
 105. Dean NC, Jones BE, Jones JP, et al. Impact of an electronic clinical decision support tool for emergency department patients with pneumonia. *Ann Emerg Med*. 2015;66:511–20.