

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»

Т. О. Перцева, Т. В. Кіреєва, К. О. Белослудцева, О. Г. Черкасова

ФЕНОТИПИ ПНЕВМОНІЙ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД

на особливості етіології,
діагностики та лікування хворих
на негоспітальну пневмонію
за наявності факторів ризику

н а в ч а л ь н и й п о с і б н и к

УДК 616.24-002-02-07-085:614.8.026.1 (07)

П26

«Рекомендовано Державною установою «Центральний методичний кабінет з вищої медичної освіти МОЗ України» як навчальний посібник для лікарів-інтернів і лікарів – слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти МОЗ України» (протокол засідання Комісії від 24.03.2017 №1).

Рецензенти:

Потяженко М. М. – завідувач кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів з шкірними та венеричними хворобами Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», д. мед. н., професор;

Дзюблик О. Я. – професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України, завідувач відділення технологій лікування неспецифічних захворювань легень Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», д. мед. н., професор;

Фуштей І. М. – проректор з наукової роботи, професор кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», д. мед. н., професор.

Перцева Т. О.

П26 **Фенотипи пневмоній: сучасний погляд на особливості етіології, діагностики та лікування хворих на негоспітальну пневмонію за наявності факторів ризику. Навчальний посібник / Т. О. Перцева, Т. В. Кіреєва, К. О. Белослудцева, О. Г. Черкасова. – Дніпро : Герда, 2017. – 104 с.**

ISBN 978-617-7097-71-5

У посібнику наведено сучасні дані про модифікуючі фактори ризику негоспітальної пневмонії, котрі впливають на етіологічні збудники та клінічний перебіг цього захворювання.

Вазуючись на результатах останніх масштабних клінічних досліджень, сучасних національних та міжнародних рекомендацій з пневмонії та антибіотикотерапії та з урахуванням виділених фенотипів пневмонії авторами розроблено алгоритми діагностики, лікування та профілактики пневмонії за наявністю модифікуючих станів, в тому числі грип, ВІЛ-інфекція, ХОЗЛ, похилий вік, неврологічні розлади тощо. Кожен розділ супроводжується клінічним прикладом з власних спостережень.

УДК 616.24-002-02-07-085:614.8.026.1 (07)

ISBN 978-617-7097-71-5

Перцева Т.О., Кіреєва Т.В.,
Белослудцева К.О., Черкасова О.Г., 2017

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	6
Розділ 1. ОСОБЛИВОСТІ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ЛІТНІХ.....	8
Розділ 2. ОСОБЛИВОСТІ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У МОЛОДИХ.....	23
Розділ 3. ОСОБЛИВОСТІ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ.....	39
Розділ 4. ОСОБЛИВОСТІ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ПОРУШЕННЯМ МОЗКОВОГО КРОВООБИГУ.....	45
Розділ 5. ОСОБЛИВОСТІ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ ПІД ЧАС ЕПІДЕМІЇ ГРИПУ.....	50
Розділ 6. ОСОБЛИВОСТІ ПНЕВМОНІЇ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ.....	67
Розділ 7. АСПІРАЦІЙНА ПНЕВМОНІЯ.....	94
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	100

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Загальні скорочення

АБТ	– антибактеріальна терапія;
АРТ	– антиретровірусна терапія;
АТ	– артеріальний тиск;
БАЛ	– бронхоальвеолярний лаваж;
ВІЛ	– вірус імунодефіциту людини;
ВІТ	– відділення інтенсивної терапії;
ГКС	– глюкокортикостероїди;
ГПМК	– гостре порушення мозкового кровообігу;
ГРВІ	– гостра респіраторна вірусна інфекція
ГРДС	– гострий респіраторний дистрес синдром;
ДН	– дихальна недостатність;
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота;
ЕКГ	– електрокардіографія;
ЕхоКГ	– ехокардіографія;
ЗАК	– загальний аналіз крові;
ІНДШ	– інфекція нижніх дихальних шляхів;
КТ	– комп'ютерна томографія;
мм рт. ст.	– міліметр ртутного стовпчика;
НП	– негоспітальна пневмонія;
ОГП	– органи грудної порожнини;
ПКТ	– прокальцитонін;
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція;
СРП	– С-реактивний протеїн;
ССЗВ	– синдром системної запальної відповіді;
ТЕЛА	– тромбоемболія легеневої артерії;
ТНГ	– тяжка негоспітальна пневмонія;
ТМП-СМК	– триметоприм сульфаметоксазол
ХОЗЛ	– хронічне обструктивне захворювання легень;
ЧД	– частота дихання;
ЧСС	– частота серцевих скорочень;
ШВЛ	– штучна вентиляція легень;
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів;
АТS	– American Thoracic Society (Американське торакальне товариство);
CD	– cluster of differentiation (кластер диференціювання);

- ERS – European Respiratory Society
(Європейське респіраторне товариство);
- IDSP – Infectious Diseases Society of America (Американське товариство інфекційних захворювань);
- PaO₂ – partial pressure of O₂ (парціальний тиск кисню);
- PORT – Pneumonia Patient Outcomes Research Team
(наукова команда з дослідження хворих на пневмонію);
- SpO₂ – Saturation of O₂ (сатурація кисню непрямим методом).

Скорочення назв мікроорганізмів

- H. influenzae* – *Haemophilus influenzae*;
- K. pneumoniae* – *Klebsiella pneumoniae*;
- L. pneumophila* – *Legionella pneumophila*;
- M. pneumoniae* – *Mycoplasma pneumoniae*;
- P. jirovecii* – *Pneumocystis jirovecii*;
- P. aeruginosa* – *Pseudomonas aeruginosa*;
- S. aureus* – *Staphylococcus aureus*;
- S. pneumoniae* – *Streptococcus pneumoniae*.

ВСТУП

Негоспітальна пневмонія (НП) є провідною причиною смерті від усіх інфекційних захворювань у всьому світі. Незважаючи на всі успіхи і отримані знання про перебіг цієї хвороби, її ускладнень, факторах ризику, ефективності різних антибіотиків, захворюваність на НП продовжує зростати серед літніх, що особливо актуально з огляду останніх демографічних тенденцій [5, 6, 11, 12].

Згідно з останніми даними крупних досліджень в США та Німеччині, на смертність від НП, на відміну від госпітальної, суттєво не впливає стрімкий розвиток антибіотикорезистентності найбільш вагомих респіраторних патогенів. Тоді як основним чинником для підвищеної смертності від НП, поряд із старінням популяції, стає збільшення числа супутніх захворювань пацієнтів, у тому числі різка зміна імунологічного самозахисту макроорганізму.

Саме тому, основні та найбільш вагомі сучасні дослідження спрямовані навіть не на поліпшення діагностики НП або пошук нових антибіотиків, а на розробку профілактичних, імуномодуляційних заходів.

Згідно з останніми рекомендаціями ERS (від англ. European Respiratory Society – Європейське респіраторне товариство) щодо ведення хворих на НП, перспективним напрямком є урахування факторів ризику пацієнтів, що дозволяє проводити індивідуальну терапію (так званий «ризик-стратифікований» підхід) згідно з імунним статусом пацієнта [42].

Протягом останніх десятиліть європейськими вченими були описані конкретні фенотипи пацієнтів з НП, з урахуванням особливостей клінічного перебігу, ступеня тяжкості різних пацієнтів, етіологічних аспектів та передбачуваного результату. На сьогоднішній день основну групу хворих на НП складають літні (≥ 65 років) пацієнти, що істотно змінює концепції тактики надання допомоги хворим на цю патологію. Клінічний перебіг може бути малосимптомним, обумовленим, в першу чергу, коморбідними станами у даних пацієнтів. І навпаки, НП у більш молодих пацієнтів (< 65 років) має більш типову клінічну симптоматику, характеризується низькою смертністю, а *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) є другим за поширеністю серед збудників. Клінічний перебіг НП на тлі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), як правило, більш тяжкий, незважаючи на подібні показники смертності у порівнянні з пацієнтами без ХОЗЛ. Крім того, висока ймовірність наявності *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) повинна бути прийнята до уваги у пацієнтів з тяжким ХОЗЛ [40]. Існує проблема гіподіагностики аспіраційної пневмонії. Крім того, пацієнти, які страждають від дисфагії, мають ризик рецидивуючої пневмонії.

У розвинених країнах на сьогоднішній день НП є, насамперед, хворобою літніх людей [21]. Протягом останніх десятиліть вчені виділили кілька підгруп хворих на НП враховуючи вік, коморбідність і функціональний статус, кожна з яких характеризується своїм фенотипом: НП у літніх, НП в будинках престарілих, НП у стариків і НП у молодих пацієнтів. В умовах старіючого суспільства у зв'язку зі збільшенням тривалості життя літні люди і пацієнти з обмеженими можливостями, очевидно, утворюють основну групу в концепції поділу НП на фенотипи [4, 27, 32]. Крім того, НП на тлі ХОЗЛ характеризується деякими відмінними особливостями від таких же пацієнтів без ХОЗЛ, а НП внаслідок аспірації мають свої характеристики.

Пацієнти з раком легень або іншим солідним раком, вражаючим легені, як правило, включені в загальну групу пацієнтів з НП. Дивно, але ми не знаємо жодного дослідження, котре стосувалось би цієї окремої групи НП. Тоді як інфіковані ВІЛ (вірус імунодефіциту людини) пацієнти з НП недавно були всебічно вивчені. Згідно з сучасними уявленнями, у пацієнтів з кількістю CD4 (від англ. cluster of differentiation (кластер диференціювання) вище за $200 \text{ клітин} \times \text{мкг}^{-1}$ не існує ніяких відмінностей в перебігу пневмонії у порівнянні з ВІЛ-неінфікованим населенням, тоді як у випадку з більш низькою кількістю клітин CD4 відмінності настільки вражаючі, що вони виділені в окрему групу «пневмонії при імуносупресії». Крім того, різні поліморфізми генів були продемонстровані при різній тяжкості НП, що може розглядатися в перспективі у якості деяких генетичних фенотипів. Однак для цього потрібно набагато більше робіт, присвячених генетичному поліморфізму для виділення клінічно значущих фенотипів НП.

Розділ 1.**СОБЛИВОСТІ НЕГОСПИТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ЛІТНІХ**

НП у літніх (зазвичай ≥ 65 років), очевидно, утворює основну групу в сучасній концепції поділу НП на фенотипи [7, 13,14].

Літні пацієнти більш сприйнятливі до НП, а захворюваність збільшується з кожним десятиліттям життя, від менш 100 на 100000 серед пацієнтів молодше 50 років і до 3500 хворих на 100000 на рік серед пацієнтів у віці 90 років та старше, госпіталізованих з НП. Згідно з німецьким реєстром бази даних, що виходить з загальнонаціональної програми забезпечення якості надання медичних послуг, серед усіх госпіталізованих з НП за трирічний період (n=660594), 77% пацієнтів були у віці 65 років і старше.

Клінічний випадок 1. Літня жінка з посиленням задишки та порушенням свідомості

77-річна жінка М. надійшла у відділення невідкладної допомоги. Поруч з нею знаходилась донька, котра пояснила, що у мами, яка живе одна, протягом декількох останніх днів наростала сплутаність свідомості та посилення задишки.

Під час госпіталізації визначено:

- частота серцевих скорочень (ЧСС) – 108 ударів за 1 хв.;
- артеріальний тиск (АТ) – 220/115 мм рт. ст.;
- частота дихання (ЧД) – 22 рухів за 1 хв.;
- температура – 37,6 °С;
- сатурація (SpO_2) – 78% при диханні повітрям.

Що слід зробити спочатку?

Надання невідкладної допомоги починають з проведення заходів «АВС». Результати обстеження хворої М. вказують на те, що вона має самостійне дихання та кровообіг збережений. Втім лікар повинен ще раз оглянути хвору, бо клінічний стан може змінитись.

Як інтерпретувати результати обстеження пацієнтки?

У пацієнтки тахікардія, артеріальна гіпертензія, тахіпное та виразна гіпоксія.

Які пріоритети лікування?

У критичному стані до повного обстеження необхідно надати заходи щодо збереження життя та зниження інвалідизації пацієнта. Очевидно, що хвора М. знаходиться у небезпеці через гіпоксію, що викликає ураження

клітин та їхню смерть. Саме тому невідкладна допомога повинна включати наступні заходи:

- госпіталізацію до відділення інтенсивної терапії (ВІТ);
- оксигенацію;
- нормалізацію артеріального тиску (АТ);
- введення внутрішньовенного катетера;
- постійний моніторинг:
 - SpO₂;
 - серцевого ритму;
 - пульсу;
 - АТ;
 - ЧД.

Потім пацієнтку необхідно детально обстежити для встановлення та лікування захворювання, що викликало гіпоксію.

При огляді хвора лежить на каталці, під час обстеження виконує прості прохання. За шкалою ком Глазго 14 балів. В іншому неврологічний статус не порушено. Губи та язик хворої М. синюшні, руки теплі, швидкий пульс, при аускультатії легень – маса вологих та крепітуючих хрипів над нижніми відділами з обох боків, набряки гомілок.

Як інтерпретувати результати клінічних даних пацієнтки?

З одного боку хвора має ознаки застійної серцевої недостатності (вологі хрипи над нижніми відділами з обох боків, набряки гомілок, причиною якої може бути гіпертензивний криз. З іншого боку, наявність підвищеної температури, крепітуючих хрипів над легеньми та ознаки виразної гіпоксії можуть бути проявами тяжкої інфекції нижніх дихальних шляхів (ІНДШ) (загострення ХОЗЛ, пневмонії), що, в свою чергу, призвело до декомпенсації супутньої патології.

Які додаткові дані допоможуть у постановці діагнозу?

По-перше, слід детальніше розпитати доньку про початок даного захворювання та наявність хронічної патології. По-друге, наявність додаткових шумів при аускультатії легень з обох боків зобов'язує лікаря зробити рентген-обстеження органів грудної порожнини (ОГП) у 3х проекціях. Крім загальноклінічних обстежень (загальний аналіз крові (ЗАК), біохімічний аналіз крові) інформативним виявилася б ехокардіографія (ЕхоКГ) за наявністю.

При детальному розпитуванні доньки виявилось, що хвора М. вже багато років страждає на артеріальну гіпертензію, 5 років тому перенесла гострий інфаркт міокарду, саме тому зараз постійно приймає ліки (лі-

зіноприл 20 мг/добу, бісопролол 5 мг/добу, кардіомагніл 75 мг/добу) та самостійно контролює АТ за допомогою напівавтоматичного тонометра). Ще тиждень тому мама була активна, робила на огороді під дощем та не пред'являла скарг. Потім з'явилися ознаки гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ) (риніт, покашлювання), та біль у спині нижче лопаток, втім хвора температуру не вимірювала, за медичною допомогою не зверталася, лікувалася самостійно за допомогою алоє та компресів з часником на спину. Через 3 дні стан її погіршився, відчувала сильну втому та слабкість, тиск почав збільшуватись, не дивлячись на постійний прийом ліків, помітила набряки гомілок. Викликала дільничного лікаря, котрий діагностував гострий бронхіт та серцеву недостатність, призначив амброксол тричі на добу та торасемід 5 мг вранці). Втім через 2 дні доньку занепокоїло, що мати не відповідає на телефон, поїхала її відвідати та знайшла у майже непритомному стані.

На рентгенограмі ОГП визначається двобічна інфільтрація легеневої тканини – субтотальна справа та нижньої частки зліва (рис. 1).

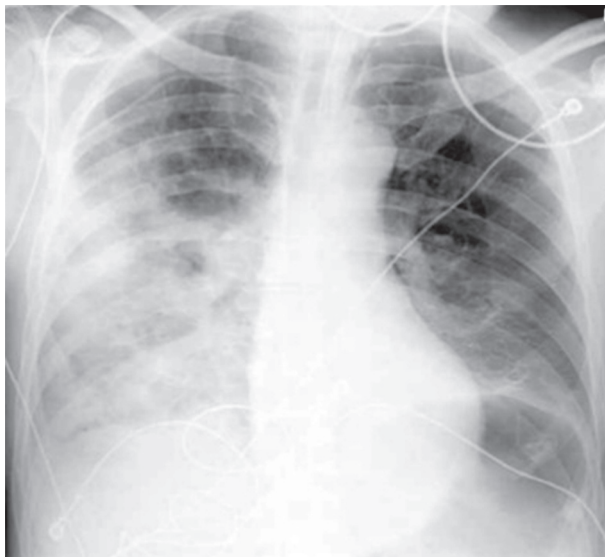


Рис. 1. Рентгенограма ОГП у прямій проекції хворої М.

В аналізах крові – наявність запальних змін, гіперглікемія, підвищення загального холестерину на ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ).

Як інтерпретувати результати даних додаткових методів обстеження пацієнтки?

Хвора переносить двобічну НП, на що вказують дані анамнезу (гострий початок після роботи в огороді під дощем), клінічні дані (ознаки гіпоксемії, аускультативна картина) та результати додаткових обстежень (інфільтрація легеневої тканини, запальні зміни в аналізах крові). На фоні цього серйозного інфекційного захворювання у хворої виникла декомпенсація супутньої серцевої недостатності на фоні артеріальної гіпертензії та постінфарктного кардіосклерозу. Знайдена гіперглікемія, скоріш за все, є симптоматичною, втім також потребує дообстеження щодо маніфестації цукрового діабету 2 типу.

Чому у хворої майже не було клінічних ознак пневмонії, таких як лихоманка, вологий кашель тощо?

У літніх хворих на НП, клінічний перебіг може бути малосимптомним, тобто типові симптоми можуть бути відсутніми у більшій частини пацієнтів. Наприклад, поширеність лихоманки у літніх пацієнтів з НП, як повідомляється деякими авторами, становить приблизно 30%. При цьому наявність типових симптомів, таких як лихоманка і біль у грудній клітці при первісному представленні зменшується з віком. Замість цього, з кожним роком життя збільшується частка пацієнтів з порушенням свідомості. У деяких випадках в клініці може бути присутнім тільки поява нового епізоду зміни психічного статусу або ознаки декомпенсації вже існуючих хвороб. Як наслідок, діагноз НП у більшості літніх пацієнтів не діагностується своєчасно. У зв'язку з цим, лікар повинен мати високий рівень настороженості щодо наявності НП у літніх пацієнтів, особливо тих, котрі потребують інтенсивної терапії [21].

Які патофізіологічні причини малосимптомного перебігу пневмонії у літніх пацієнтів?

Найбільш важливими фізіологічними змінами легень, пов'язаними зі старінням, є: зменшення пружної віддачі легень, зниження податливості грудної стінки і зменшення сили дихальних м'язів. Зміни в паренхімі легень (розширення альвеол, або «старча емфізема», зниження малого діаметра в дихальних шляхах) і зниження пружної віддачі легень є причинами збільшення функціональної залишкової ємності, тобто пацієнти похилого віку повинні частіше дихати при більш високих обсягах легень, збільшуючи навантаження на дихальні м'язи. Саме тому першою в клініці дихальних захворювань є задишка.

Наступним фактором є знижений кашльовий рефлекс та порушення елімінації. Вікове зниження об'єму форсованого видиху та пікової швидкості видиху є результатами структурних змін і хронічного запалення в пери-

феричних дихальних шляхах. У дуже літніх хворих зменшується сила та швидкість експіраторного потоку, що відображається зменшенням кліренсу очищення та виділень при кашлі. Таким чином, продуктивний кашель не є характерним для літніх хворих з пневмонією.

Причиною відсутності лихоманки є фізіологічне зменшення реактивності організму через цілу низку імунних порушень у літніх.

Чому у хворі є невідповідність між наявністю скарг на виразну задишку, гіпоксією, що проявляється сатурацією на рівні 78% та відносно низькою ЧД, що становить 22 рухів за 1 хвилину?

Справа в тому, що низька чутливість дихальних центрів до гіпоксії або гіперкапнії у пацієнтів похилого віку призводить до зменшеної вентиляторної відповіді у разі гострого захворювання, такі як пневмонія, серцева недостатність, тяжка обструкція дихальних шляхів. Таким чином, даний механізм затримує важливі клінічні симптоми і ознаки, такі як задишка і тахіпное, які мають важливе значення для діагностики пневмонії і оцінки тяжкості хворих.

Є ще одна причина гіповентиляції. Кальцифікація та інші структурні зміни всередині ребра та реберно-грудинних і реберно-хребцевих зчленувань призводять до посилення резистентності грудної клітини. Зміни в формі грудної клітки також можуть статися в результаті остеопорозу і переломів хребців, в результаті чого формується спинний кіфоз і збільшення передньо-заднього розміру, що призводить до зменшення викривлення діафрагми і робить негативний вплив на дихальну продуктивність. Саме тому такий тяжкий стан як пневмонія, коли різко збільшується навантаження на дихальні м'язи, може призвести до гіповентиляції і гіперкапнічної дихальної недостатності.

Що стосується вимірювання сатурації у даної хворі, цей метод не є високоінформативним. По-перше, завдяки атеросклерозу судин у похилих хворих загалом, по-друге, через наявність гіпертензивного кризу у даної конкретної хворі. Централізація кровообігу призводить до спазму судин на периферії та зниження результатів пульсоксиметрії. Втім, за відсутності можливості вимірювання парціального тиску газів артеріальної крові цей метод, особливо динамічні зміни його результатів, є загальнообов'язковим для пульмонологічних хворих.

Які лікувальні заходи потрібні хворій?

Підходи до лікування тяжкої негоспітальної пневмонії (ТНП) є однаково, не залежно від віку хворих, і включають оксигенотерапію, антибактеріальну, муколітичну та симптоматичну терапію [26].

Який вид оксигенотерапії обрати для хворої?

Під час обстеження хвору забезпечили 60% киснем через носові канюлі. Втім при повторному обстеженні за шкалою ком Глазго – 10 балів, що вказує на неврологічне порушення. Крім того, ЧД знизилось до 12 за хвилину, сатурація – без змін (79%). Найбільш ймовірна причина – наростаюча гіперкапнія та ацидоз.

Чому наростають гіперкапнія та ацидоз?

Диханням управляє хемочутлива зона в дихальному центрі, що підтримує $PaCO_2$ (від англ. partial pressure of O_2 (парціальний тиск кисню)) у належному діапазоні. У літніх хворих с тяжким респіраторним захворюванням хемочутлива зона стає менш сприйнятливою до CO_2 і не контролює дихання. У таких хворих гіпоксія слабкіше стимулює дихальний центр. Коли проводять оксигенацію, що зменшую гіпоксію, у таких хворих більше не стимулюється дихальний центр з адекватною частотою, гіповентиляція посилює гіперкапнію, посилюючи токсичні ефекти.

Як тепер лікувати пацієнтку?

У хворої М. життєво загрозовий стан – гіпоксія, її слід корегувати. Однак, при 60% оксигенації її стан погіршився через пригнічення гіпоксії, що керує дихання. На даний момент хвора потребує неінвазивної вентиляції, щоб підтримати адекватну ЧД при інгаляції кисню. Це дозволить одночасно корегувати гіпоксію, гіперкапнію та дихальний ацидоз.

Хворій М. було розпочато неінвазивну вентиляцію з двофазним позитивним тиском в дихальних шляхах (BiPAP) (рис. 2). Дихальний апарат у спонтанному режимі створює тиск під час вдиху 12 см вод. ст., а під час видиху – 4 см вод. ст. Додатково кисень поступає через лицьову маску. Тиск вдиху та концентрацію кисню поступово збільшували до тих пір, поки сатурація не стала >90%.



Рис. 2. Неінвазивна вентиляція легень

Чи існують особливості вибору антибіотиків у літніх хворих з НП?

Що стосується етіології, частка пацієнтів з верифікованим мікробіологічними збудниками зменшується з віком. Однак, етіологія у літніх пацієнтів з НП, як правило, ідентична загальній популяції, де *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) є найбільш частим збудником [38]. Різниця спостерігається тільки в низькому відсотку мультирезистентних збудників, грам-негативних бактерій і *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) у літніх людей. В одному іспанському дослідженні, що включало 2149 пацієнтів похилого віку з НП за винятком перебуваючих у будинку престарілих, Cillo' піз та ін. виявили, що *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) була найбільш частим збудником у пацієнтів з принаймні однієї супутньою патологією, у той час як *Legionella pneumophila* (*L. pneumophila*) була найбільш частим збудником у пацієнтів без супутньої патології. Мультирезистентні патогени були знайдені майже у виняткових випадках у пацієнтів з одним або більше супутніми захворюваннями. Крім того, спостерігалась кореляція між збільшенням смертності зі збільшенням числа супутніх захворювань. Автори дійшли висновку, що саме супутні захворювання, а не вік, пов'язані з конкретними етіологічними агентами, і що смертність у літніх людей в основному пов'язана з наявністю супутніх захворювань і потенційно мультирезистентних збудників [24].

Враховуючи відсутність хронічних інфекційних захворювань, хворій М. було призначено стандартну комбіновану парентеральну антибактеріальну терапію: левофлоксацин 500 мг/добу та цефтріаксон 2 г/добу.

На третю добу стан хворої покращився, нормалізувалась температура, відновились свідомість, вона була переведена на підтримуючу оксигенотерапію.

Який прогноз виживання у літніх хворих на НП?

Виявляється чітка тенденція збільшення смертності від НП з віком. У госпіталізованих пацієнтів похилого віку з НП, показники 30-денної смертності в стаціонарі сягають 8–17% [21, 24], а показник довгострокової смертності досягає 19% – протягом 6 місяців і 41% – протягом 1 року. Залежно від тяжкості і частки пацієнтів, які перебувають в будинках престарілих, різними авторами описуються показники короткострокової смертності від 26% до 50%.

Дослідження, що проведене у Фінляндії, при десятирічному спостереженні 4167 літніх пацієнтів з перенесеною НП продемонструвало підвищений ризик смерті протягом декількох років після епізоду НП у літніх. Насправді, НП є частою причиною смерті у літніх людей. Більшість літніх пацієнтів, що госпіталізовані з НП, страждають від супутніх захворювань. Відсоток хворих, котрі мають щонайменше одне клінічно значуще супутнє захворювання, як правило, досягає 80% і вище [24]. Найбільш поширени-

ми супутніми захворюваннями є хронічні захворювання легень і серця, цукровий діабет та неврологічні захворювання [24]. Крім того, зниження маси тіла і порушення функціонального статусу часто характерні для даної популяції і пов'язані з поганим прогнозом. Різними авторами описуються різні незалежні фактори ризику смерті у літніх пацієнтів з НП [24], найбільш значущими з яких є:

1. Фактори господаря:

- літній вік;
- перебування у притулку для літніх;
- низький функціональний статус в анамнезі;
- порушення ковтання в анамнезі;
- неврологічні захворювання;
- ниркова недостатність;
- хронічні захворювання печінки;

2. Клінічні дані (тяжкість):

- новий епізод порушення свідомості;
- відсутність ознобу;
- відсутність лихоманки;
- тахіпноє;
- тахікардія;
- бактеріємія;
- двобічні інфільтрати;
- мультилобарне ураження;
- швидке поширення рентгенологічних симптомів;
- IV-V клас за шкалою PORT;
- CURB;
- > 22 балів за шкалою APACHE II;
- госпіталізація до відділення інтенсивної терапії;
- порушення оксигенації при надходженні;
- підвищення азоту сечовини крові;
- креатинін > 1,4 мг×дл⁻¹;

3. Етіологія:

- ризик мультирезистентного мікроорганізму;
- грамнегативні бактерії;

4. Ускладнення:

- плевральний випіт;
- септичний шок;
- дихальна недостатність;
- потреба у штучній вентиляції легень (ШВЛ);
- ниркова недостатність;
- кількість ускладнень;
- неефективна або неадекватна антибіотикотерапія (АБТ);

5. Інші:

- кількість використаних антимікробних засобів.

Чи можливо попередити тяжку НП у осіб похилого віку?

Хоча вакцинація є основним превентивним заходом у пацієнтів похилого віку, навіть закордоном існує проблема недостатнього використання пневмококової та грипозної вакцинації у цієї вразливої групи населення. Деякі дослідники прийшли до висновку, що ефективність вакцинації може бути знижена серед осіб похилого віку, хоча цей факт залишається дискусійним через малу кількість спостережень за літніми хворими. Відповідно до діючих рекомендацій, всі особи старше 50 років повинні отримувати щорічні вакцинації проти грипу в осінньо-зимовий період. Крім того, будь-яка людина у віці старше 65 років повинні отримувати пневмококову вакцинацію. Хіміопрфілактику інфекції грипу за допомогою озельтамівіру або занамівіру слід розглядати у тих пацієнтів, у кого є вплив домашнього оточення та встановлений спалах.

У нашій країні на сьогодні раннє звернення за медичною допомогою та настороженість щодо пневмонії є досить ефективним методом профілактики інвазивного захворювання легень у осіб похилого віку.

Аналіз випадку

Літня жінка з посиленням задишки та порушенням свідомості у тяжкому стані госпіталізована до ВІТ. На фоні майже відсутніх респіраторних симптомів є декомпенсація супутньої кардіальної патології. На рентгені ОГК виявилась двобічна пневмонія. Слід звернути увагу, що у літніх хворих пневмонія перебігає малосимптомно, втім більш тяжко. Компенсація супутньої патології є невід'ємним компонентом лікування на фоні АБТ.

Клінічний випадок 2. Жінка похилого віку з рецидивуючими пневмоніями

До пульмонологічного відділення надійшла хвора Б. 68 років за направленням дільничного терапевта з діагнозом «Негоспітальна пневмонія, затяжний перебіг». З медичної документації стало відомо, що протягом останнього року хвора вже тричі лікувалась з приводу НП (двічі амбулаторно та один раз – у терапевтичному відділенні, з якого виписалась на амбулаторне спостереження). Прийняла з приводу пневмонії близько 15 антибактеріальних препаратів. Втім хвору знов турбує кашель, субфебрилітет, задишка та слабкість. Зі слів хворої основна її скарга на задишку та підвищення температури до 37,3-37,6 у вечірній час. В іншому анамнез пацієнтки – без особливостей.

При обстеженні дихальної системи виявлено:

- трахея – по середній лінії;
- рухливість легень – незначно знижена зліва;
- перкусія – нормальна справа, тупий звук над лівою половиною грудної клітки до середньої лінії;
- аускультация – ослаблене дихання зліва;
- бронхофонія – посилена зліва до серединної лінії

Як інтерпретувати результати обстеження?

Результати обстеження грудної клітки асиметричні, що вказує на ущільнення легень, колапс, плевральний випіт чи пневмоторакс.

Зліва патологічні зміни зі зниженим входом повітря і зниженою рухливістю грудної клітки. Притуплення перкуторного звуку звукує діагноз до:

- патології в легенях – ущільнення;
- патологічних змін навкруги легень – плеврального випоту.

Перкуторний звук, тупий за природою, вказує на не, що у пацієнтки плевральний випіт:

- випіт – рідина навкруги легені в плевральній порожнині, повністю приглушує перкуторний звук;
- ущільнення – повітря в альвеолах та дрібних дихальних шляхах заміщується запальним ексудатом; перкуторний звук часто приглушується за рахунок цього, але в меншій мірі порівняно з випотом.

Результати інших досліджень свідчать про наявність плеврального випоту:

- випіт займає частину лівої половини грудної клітки, знижуючи надходження повітря до лівої легені, це виявляють як знижену рухливість грудної клітки, так і зменшене надходження повітря;
- бронхофонію оцінюють як вислуховування звуків, що передаються від гортані до периферичних відділів легень та грудної стінки. У хворої

Б. послаблена бронхофонія над лівою легенею, тому що плевральна рідина утримує звук та перешкоджає його передачі.

Таким чином, результати клінічних досліджень вказують на те, що у хворої Б. плевральний випіт. Втім діагноз ще доведеться встановити.

Чи можливо плевральним випотом пояснити симптоми пацієнтки?

Так. Задишка – самий частий симптом плевального випоту і вона звичайно вказує на великий об'єм випоту (>500 мл). До того ж хворих може турбувати плевральний біль у грудній клітці, котрий зменшується по мірі збільшення випоту.

Які початкові дослідження потрібні, щоб підтвердити клінічні підозри?

Найбільш необхідним дослідженням є рентгенографія ОГП.

Рентгенограма ОГП хворої Б. (рис. 3) підтверджує стан.

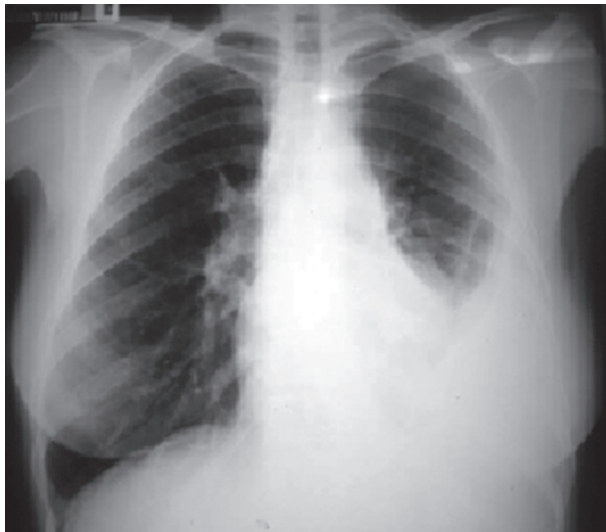


Рис. 3. Рентгенограма ОГП у прямій проекції хворої Б.

Що ми бачимо на рентгенограмі ОГП у даному випадку?

У пацієнтки ліва легеня погано візуалізується через біле затемнення. Верхня межа затемнення чітко окреслена, увігнута, піднімається вище та латерально (меніск). Це класична ознака плевального випоту.

Які причини плевального випоту?

Плевальний випіт можуть викликати будь-які патологічні зміни, котрі порушують нормальні процеси синтезу та видалення плевальної рідини:

1) **захворювання плеври:** через запалену та пошкоджену плевру рідина та розчинені у ній речовини проникають з крові та інтерстицію у плевральну порожнину; у такому випоті звичайно високий вміст білку (>30 г/л), та його називають ексудатом; причини його утворення наступні:

- інфекція:
 - пневмонія;
 - туберкульоз;
- рак:
 - плеври – мезотеліома;
 - розповсюдження чи метастази з інших вогнищ раку (бронху, молочної залози, кишкового тракту)
- запалення та інші причини:
 - тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) та її гілок;
 - колагенози (ревматоїдний артрит, системна вовчанка);
 - постінфарктний синдром;
 - панкреатит;

2) **порушення рівноваги між гідростатичним та онкотичним тиском:** в такому випоті звичайно низький вміст білку (<30 г/л), та його називають трансудатом:

- якщо внутрішньо судинний гідростатичний тиск збільшується, вода поступає у плевральну порожнину; причини такі:
 - серцева недостатність;
 - констріктивний перикардит;
- якщо онкотичний тиск (утримання води білками) крові знижується, вода проникає до плевральної порожнини; причини включають:
 - нефротичний синдром
 - печінкову недостатність;
- інші трансудати:
 - синдром Мейгса, пов'язаний з пухлиною яєчників;
 - гіпотиреоз;
- порушення лімфатичного дренивання:
 - травма;
 - рак.

Як дослідити плевральний випіт?

Причинами плеврального випоту є широкий спектр захворювань. Саме тому дослідження треба планувати ретельно, щоб якомога швидше поставити діагноз, мінімізуючи інвазивні процедури. Перший крок – виявити, що являє собою плевральний випіт – трансудат чи ексудат. Через те, що у хворою односторонній плевральний випіт, її слід аспірувати та дослідити характер випоту. Білатеральний випіт, скоріше за все, – трансудат та його не слід аспірувати доки відсутні загрозові ознаки або відповіді на лікування основного захворювання.

У хворой Б. отримано кров'янисту плевральну рідину.

Це може бути результатом незначної травми при аспірації. Інші причини включають: злоякісне новоутворення, інфаркт легень в результаті тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) та її гілок, травму (гемоторакс), пневмонію.

Рідину розділюють на 3 різних дослідження:

- 10–20 мл для біохімічного аналізу (для дослідження білку, глюкози, лактатдегідрогенази (ЛДГ), амілази, рН);
- 10–20 мл для мікробіологічного аналізу (окраска за Грамом, окраска та кислотостійкі бактерії, посіву та визначення чутливості);
- 20 мл для цитологічного дослідження (підрахунок різних клітин, виявлення ракових клітин).

У хворой Б. виявлено в плевральній рідині: білок – 42 г/л, рН – 7,45, глюкоза – 2,9 ммоль, окраска за Грамом – нейтрофіли та бактерії відсутні, дослідження на туберкульоз – негативне.

Який діагноз поставити?

Таким чином у хворой кров'янистий ексудат, з високою концентрацією білку (норма 25–35 г/л), низькими рН (норма 7,60) та глюкозою (норма > 3,3 ммоль), що вказує на запальну чи злоякісну причину. Втім, в рідині відсутні ознаки інфекції, таким чином пневмонію слід виключити. Найбільш імовірний діагноз – злоякісний плевральний випіт.

Який наступний крок у дослідженні?

Наступним треба виконати КТ (комп'ютерну томографію) ОГП з контрастуванням, щоб виявити основне захворювання плеври чи легень.

Пацієнтці виконано КТ ОГП. Виявлено нормальні легеневі поля, втім можливо запідозрити затемнення в проекції лівої молочної залози. Мамограма підтвердила діагноз рак лівої молочної залози IV ст., необхідність в проведенні біопсії плеври відпала.

Аналіз випадку

Хвору турбували довготривалі задишка та субфебрилітет. Декілька разів проходила курси АБТ з приводу пневмонії. При обстеженні виявлено велику кількість плевального випоту геморагічного характеру з одного боку, що могло бути проявом інфекційного ураження чи злоякісного процесу. При аналізі аспірату не виявлено ознак бактеріального чи специфічного уражен-

ня, при проведенні КТ ОГП – рак лівої молочної залози з метастазами, реактивний гідроторакс зліва. Таким чином, при наявності у хворих повторних пневмоній, котрі не відповідають на АБТ літні хворі потребують якісного до обстеження для своєчасного виявлення специфічного чи злоякісного захворювання.

Ключові моменти

Актуальність

НП є п'ятою провідною причиною смерті і найбільш частою причиною смерті від інфекційних захворювань у осіб у віці від 65 років і старше.

Люди похилого віку особливо сприйнятливі до цієї інфекції через порушення кашльового рефлексу, мукоциліарної функції, зниження імунітету і наявність супутніх захворювань.

Епідеміологія

Щорічна захворюваність на НП складає 18,2 випадків на 1000 осіб у віці від 65 до 69 років і 52,3 випадків на 1000 осіб у віці від 85 років і старше.

Смертність також значно вище у літніх пацієнтів з НП у порівнянні з іншими групами.

Імуносупресія, куріння, ХОЗЛ, застійна серцева недостатність, цукровий діабет, рак легенів, серйозні позалегеневі захворювання і попередні госпіталізації з приводу пневмонії виявились незалежними предикторами смерті хворих на НП у віці від 65 років і старше.

Етіологія

Найбільш поширений патоген, ізольований у пацієнтів старше 65 років з НП, є пневмокок, хоча атипові і грамнегативні бацили грають важливу роль. Критичність оцінки і критерії для вступу до стаціонару і відділення інтенсивної терапії.

Визначення тяжкості НП та умов госпіталізації

Хоча критерії оцінки ступеня тяжкості за шкалами корисні, щоб допомогти ідентифікувати пацієнтів, які можуть потребувати госпіталізації до відділення інтенсивної терапії, вони не здатні замінити клінічне судження.

Лікування

Емпіричні антимікробні режими повинні бути направлені проти *S.pneumoniae*, і включати β-лактамні препарати або респіраторні фторхінолони, при підозрі атипових збудників слід починати з макролідів або респіраторних фторхінолонів.

Лікування тяжкої НП завжди повинна включати комбіновану АБТ (бета-лактами плюс макролід або респіраторний фторхінолон). Тяжкі пацієнти на НП повинні бути стратифіковані щодо ризику зараження *Pseudomonas* і проліковані відповідним чином.

Профілактика

Вакцинація є основою профілактики НП.

Всі особи у віці від 65 років і старше повинні отримати протипневмококову вакцину. Всі особи у віці від 50 років і старше повинні отримати інактивовану вакцину проти грипу в осінньо-зимовий період.

План відмови від куріння має бути доступним для всіх пацієнтів похилого віку курця, так як майже третину пневмонії епізодів може бути пов'язано з курінням.

Розділ 2.

ОСОБЛИВОСТІ НЕГОСПИТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У МОЛОДИХ

У той час як багато досліджень останніх років були присвячені конкретно НП у літніх людей, менше уваги було приділено пневмонії у пацієнтів молодше 65 років. Втім це не означає, що ці хворі не мають свої особливості діагностики та диференціальної діагностики НП [2].

Клінічний випадок 3. Чоловік з болем в грудній клітині та задишкою

Хворий С., 45 років, звернувся до відділення невідкладної допомоги з нагостреним болем в грудній клітині та задишкою протягом 24 годин. Біль локалізується у правій половині грудної клітини та посилюється при кашлі та глибокому вдиху. Звичайно задишку він не відчуває, втім зараз вона з'являється при підйомі по сходах.

Який тип цього болю?

Це плевральний біль в грудній клітині.

Для яких захворювань найбільш характерні ці симптоми?

Існує три головні розповсюджені причини плевального болю в грудній клітині:

- пневмонія;
- ТЕЛА;
- пневмоторакс.

Про що треба спитати при зборі анамнезу, щоб розрізнити ці діагнози?

Пневмонія

Хворі скаржаться на лихоманку, пропасницю, біль, неконтрольоване тремтіння (озноби). У них можуть бути кашель без або з гнійним мокротинням, що може містити кров.

ТЕЛА

У пацієнтів може бути кашель та кровохаркання, втім не утворюється гнійне мокротиння. Вони можуть мати біль чи набряки литкових м'язів (тромбоз глибоких вен) та наявність а анамнезі втрату рухливості, травми, вагітність чи лікування естрогенами.

Пневмоторакс

Звичайно біль виникає раптово. Кашель – менш характерна ознака, що не супроводжується виділенням мокротиння чи кровохарканням. Частіше хворіють чоловіки: молоді, високі та худі, а також літні – на фоні основного легеневого захворювання чи після травми.

У хворого С. кашель присутній протягом останніх 24 годин, зараз він продуктивний з невеликою кількістю зеленого харкотиння. У нього відсутні фактори ризику ТЕЛА, втім він курить по 10 цигарок на добу з 15 років. До цього звернення лікування не отримував.

Результати обстеження:

- температура тіла – 38,4 °С;
 - ЧСС – 102 за 1 хвилину;
 - АТ – 110/80 мм рт.ст.;
 - ЧД – 32 за 1 хвилину;
 - SpO₂ – 90% при диханні повітрям.
- При обстеженні грудної клітки виявлено:*
- трахея розташована по середній лінії;
 - знижена рухливість грудної клітки справа;
 - перкуторний звук притуплений справа в нижніх відділах;
 - аускультативно – бронхіальне дихання, крепітація на нижніми відділами справа.

Як інтерпретувати результати обстеження?

Підвищена температура наводить на думку щодо інфекції, а тахікардія, скоріш за все, викликана лихоманкою. Існує загальне правило, що при підвищенні температури тіла на кожний 1 °С пульс прискорюється на 20 за хвилину. Результати обстеження грудної клітини свідчать про ущільнення повітряних просторів альвеол, причини котрого – пневмонія. Альвеоли в ураженій частці легень заповнені рідиною та клітинними елементами замість повітря, і уражена частка стає щільною. В ураженій частці знижена рухливість, перкуторний звук притуплений, везикулярне дихання ослаблено. Жорстке бронхіальне дихання передається з крупних дихальних шляхів через ущільнену легень на грудну стінку. Крепітація виникає, коли набрякла тканина легень та заповнені рідиною альвеоли роздуваються під час вдиху.

Який діагноз найбільш імовірний?

Пневмонія (з ураженням частки легень).

Чим відрізняється клінічна картина НП у молодих осіб?

На противагу НП в літньому віці, клінічна картина у молодих є більш типовою. Нещодавнє велике німецьке дослідження, що включало 7803 амбулаторних і госпіталізованих пацієнтів показало, що НП у молодих пацієнтів помітно відрізняється від літніх людей в плані клінічних проявів, супутніх захворювань, тяжкості, етіології і результату.

Типові симптоми, такі як лихоманка і біль у грудях, були більш поширені серед молодих пацієнтів, тоді як порушення свідомості, задишка, тахіпноє і плеврит були менш поширеними. Частота супутніх захворювань у

більш молодих пацієнтів була на 50% рідше порівняно з літніми (47% проти 88%).

Які дослідження треба виконати в першу чергу?

- рентгенографію ОГП для підтвердження ущільнення;
- дослідження функції нирок, електролітів та глюкози для оцінки тяжкості захворювання;
- повний аналіз крові, С-реактивного протеїну (СРП), прокальцитоніну (ПКТ) для підтвердження інфекційного процесу;
- посів мокротиння та крові для виявлення збудника;
- дослідження газів крові для подальшої оцінки оксигенації та вентиляції.

Результати обстеження представлено в табл. 1 та на рис. 4.

Таблиця 1

Результати дослідження крові хворого С.

Параметр	Результат	Норма
Гемоглобін	140 г/л	130–180 г/л
Лейкоцити	$19,2 \times 10^9$ /л	$4-11 \times 10^9$ /л
Нейтрофіли	$14,8 \times 10^9$ /л	$2-7,5 \times 10^9$ /л
Тромбоцити	380×10^9 /л	$150-400 \times 10^9$ /л
Сечовина	11 ммоль/л	2,5–8 ммоль/л
Креатинін	89 мкмоль/л	60–110 мкмоль/л
СРП	260 мг/л	<8 мг/л
ПКТ	1,53 нг/мл	<0,05 нг/мл
pH	7,50	7,35–7,45
PaO ₂	28,9 мм рт. ст.	32–61 мм рт. ст.
PaCO ₂	50 мм рт. ст.	28–49 мм рт. ст.

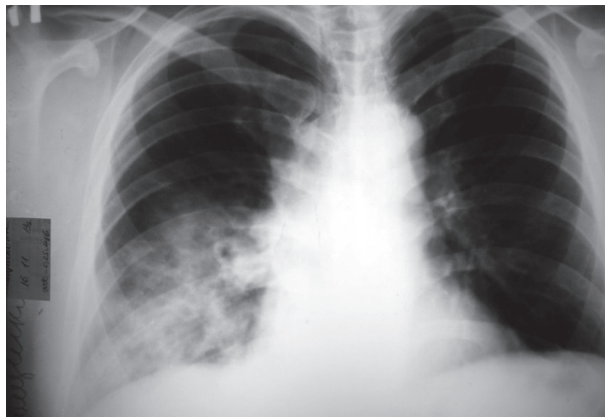


Рис. 4. Рентгенограма ОГП в прямій проекції хворого С. на першу добу госпіталізації

Що ми бачимо на рентгенограмі?

Очевидна патологія – досить рівномірне затемнення, що зливається, в нижніх відділах правої легені. Це затемнення повітряних просторів виникає при ущільненні, тому що повітря в альвеолах заміщується запальним ексудатом. Контур правої половини діафрагми нечіткий за рахунок затемнення, що вказує на те, що патологічні зміни локалізуються в нижній частині легені.

Це підтверджує діагноз пневмонії правої легені.

Як виявити, що це ущільнення, а не плевральний випіт?

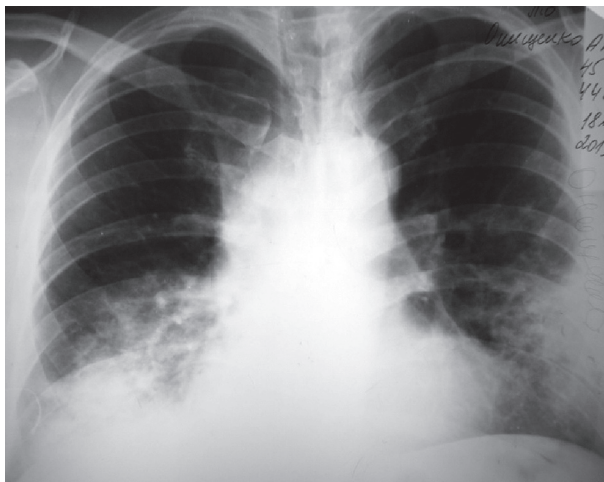
Вершина випоту – це меніск (крива), відповідно рівню рідини в плевральній порожнині (рис. 5Б). Вершина ущільнення – ворсинчаста, що вказує на рідину (гній) в альвеолах (рис. 5А).

Тінь випоту насичена, повністю закриває легеню та реберно-діафрагмальний кут (рис. 5Б). Тінь ущільнення менш насичена, світло-сіра, та, як і раніше, можна розпізнати структуру легені під ним (рис. 5А).

В області ущільнення можливо побачити бронхи, заповнені повітрям. Їх видно, тому що гнійний вміст витісняє повітря з альвеол, при цьому вони сіро-білі, тоді як дихальні шляхи, заповнені повітрям, залишаються чорними на рентгенограмі.



А



Б

Рис. 5. Рентгенкартина лівобічної пневмонії (А) та гідроторакса (Б)

Наскільки тяжка у пацієнта пневмонія?

Тяжкість пневмонії визначимо за допомогою шкали CURB-65. Ці п'ять показників базуються на основних несприятливих факторах, котрі пов'язані зі збільшеними ризиком смерті від пневмонії (табл. 2).

Показники CURB-65**Слід виявити бал для кожного пункту:**

- сплутаність свідомості – невеликий тест на ментальні здатності <8
- мочевина >7 ммоль/л
- ЧД > 30 рухів за 1 хвилину
- АТ: систолічний <90 мм рт. ст. та/або діастолічний <60 мм рт. ст.
- вік >65 років

Рекомендації Британського тора кального товариства стверджують, що:

- у пацієнтів з 3 балами та більше за CURB-65 підвищено ризик летального кінця, їх необхідно ургентно госпіталізувати та лікувати як тяжку пневмонію;
- у пацієнтів з 2 балами за CURB-65 підвищений ризик летального кінця, ймовірно вони потребують щонайменш короткотривалого прибуття у лікарні;
- у пацієнтів з 0 або 1 балом за CURB-65 низький ризик смерті, та вони можуть отримувати відповідне лікування вдома

Інші несприятливі ознаки у пацієнтів з пневмонією:

- тяжке основне захворювання;
- гіпоксія – сатурація $\leq 92\%$ або $P_aO_2 < 8 \text{ кПа}$;
- двобічне або полісегментарне ураження

Бали хворого С. представлені в табл. 3.

Результати підрахунку ризику летального кінця у пацієнта С. за шкалою CURB-65

Параметр	Кількість балів
Сплутаність свідомості	0
Сечовина > 7 ммоль/л	1
ЧД >30 за 1 хвилину	1
Низький АТ	0
Вік >65 років	0

У пацієнта 2 бали за шкалою CURB-65, до того ж є гіпоксія. У нього підвищений ризик летального кінця, тому необхідна термінова госпіталізація.

Чи існують особливості етіологічної причини НП у молодих?

Найчастіший збудник НП у молодих *S. pneumoniae*. Також збудниками можуть бути ряд бактерій та вірусів, однак приблизно у 25–50% хворих не вдається ідентифікувати збудника.

Що таке «атипова пневмонія»?

«Атипова пневмонія» – старий термін, що використовується для описання пневмонії, загальні симптоми при якій (головний біль, нездужання, діарея) переважають над легеновими (кашель, мокротиння, задишка). Найбільш часто збудниками атипової пневмонії є мікоплазми, хламідії, легіонелли, саме тому до них використовують термін «атипові збудники». В наш час визначено, що не завжди за симптомами можливо встановити збудника, втім ці збудники все ж таки винесено в окрему групу, бо вони потребують специфічних досліджень та лікування.

Які мікробіологічні дослідження слід провести, щоб виявити збудника?

Посіви крові та мокротиння

Ці дослідження припускають наявність живих збудників у зразках, які можливо посіяти, ідентифікувати та дослідити на чутливість до антибіотиків. Найбільш вірогідно, що зразки дають корисні результати, якщо:

- хворий не приймав антибіотики;
- у хворого ТНП;
- забір зразків виконано правильно – мокрота повинна бути характерною (жовто-зелена, а не прозора (сльюна)).

Дослідження антигенів у сечі

Під час гострої інфекції антигени *S. pneumoniae* та *L. pneumophila* екскретуються в сечу. Існують набори для дослідження, принцип роботи яких приблизно такий самий, як у експрес-тестів на вагітність. Ці дослідження корисні, бо дають швидкий результат та залишаються позитивними навіть після прийому антибіотиків, хоча виявлення чутливості до антибіотиків неможливе. Такі тести рекомендуються використовувати при тяжкій пневмонії.

Серологічне дослідження

Атипові бактерії та віруси не ростуть в умовах лабораторії. Інфекцію встановлюють шляхом дослідження крові інфікованих на антитіла. Порівнюють титри антитіл в гострому періоді та на 7–10 добу, зростання титру вказує на інфекцію. Звичайно результат отримують занадто пізно, щоб проводити лікування, втім серологію використовують для контролю у тих пацієнтів, котрим не вдалось поставити діагноз.

У хворого С. аналіз мокротиння на посів не було взято, бо він його не виділяв; можливість зробити дослідження антигенів у сечі відсутня. Йому призначено кисень через лицьову маску, сатурація підвищилась до 94%. Підвищений рівень сечовини вказує на те, що у хворого, можливо, гіповолемія, і пацієнту призначено рясне лужне пиття. Хворому розпочали АБТ.

Як вирішити, які антибіотики потрібні?

Лікар повинен зробити обґрунтоване припущення відносно можливих збудників та обрати антибіотики, що ефективні проти цих мікроорганізмів. При прийнятті рішення також слід мати на увазі інші фактори: антибіотикорезистентність, наявність алергії у пацієнта.

Лікар припустив, що у хворого С. збудником є *S. pneumoniae* або *H. influenzae*. У хворого відсутня алергія на антибіотики, до того ж він не приймав ніякі антибіотики вдома. Саме тому лікування почалось з амоксициліну/клавуланату 1,2 г тричі на день внутрішньовенно у комбінації з азитроміцином 500 мг на добу перорально.

Наступного дня стан хворого значно погіршився, тяжкість обумовлена наростаючою дихальною недостатністю. З'явилася червона кров у мокротинні, зберігається фебрилітет, при аускультатії над легеньми крепітуючі хрипи з обох боків, гіпоксемія, ЧД – 36 за 1 хвилину, ЧСС – 120 за 1 хвилину; АТ – 100/70 мм рт. ст. При аналізі показників ЗАК: наростають запальні показники. При повторній рентгенографії – інфільтрація легеневої тканини з обох боків (рис. 6), корні ущільнені.

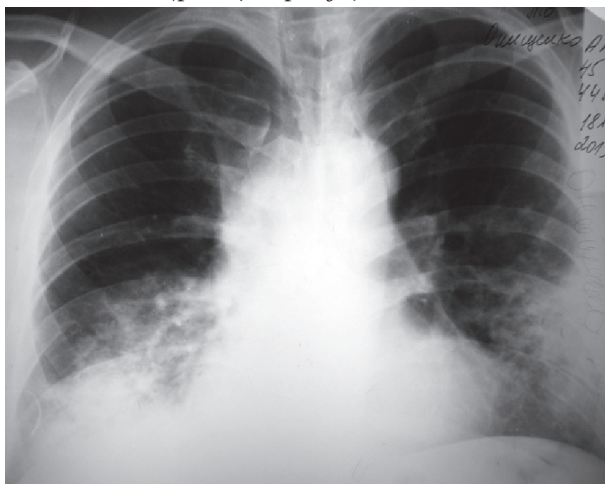


Рис. 6. Рентгенограма ОГК у прямій проекції хворого С. на другий день госпіталізації

У зв'язку з тяжкістю стану і негативною динамікою хворий був переведений у відділення реанімації та інтенсивної терапії с діагнозом Негоспітальна двобічна пневмонія, IV клінічна група. ЛН 3 ст.

Проведено додаткові методи обстеження:

- загальний аналіз мокротиння: мокрота в'язка, слизисто-гнійна, лейкоцити – 25–35 в полі зору, еритроцитів – 8–10, альвеолярний епітелій – 2–3 в полі зору, плоский епітелій – 8–12 в полі зору;
- сироваткові рівні маркерів системного запалення перевищують норму: СРП – в 26 разів, ПКТ – більш ніж в 30 разів;
- біохімічний аналіз крові: сечовина – 7,4 ммоль/л, азот сечовини – 3,45 ммоль/л, білірубін загальний – 23,1 ммоль/л, АСТ – 10, АЛТ – 56, калій – 5,15 ммоль/л, натрій – 146,5 ммоль/л, хлор – 119,0 ммоль/л, кальцій – 2,495 ммоль/л, загальний білок – 78 г/л, креатинін – 128 мкм/л;
- ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини – ехоозники гепатомегалії, спленоомегалії.

Що робити далі?

З огляду на відсутність клінічного ефекту від АБТ протягом 72 годин на тлі негативної рентгенологічної динаміки, треба робити зміну АБТ. Веручи до уваги можливість наявності у хворого грамнегативної флори або метицилін-резистентного золотистого стафілокока, слід призначити комбіновану парентеральну АБТ з резервних груп антибіотиків:

Хворому С. зроблено корекцію АБТ: меропенем – по 1 г три рази на день + лінезолід – по 600мг 2 рази на день; киснева терапія.

Однак, незважаючи на настільки інтенсивну АБТ, на третю добу госпіталізації стан хворого ще більш погіршується. Наростає дихальна недостатність, відзначається занепокоєння, зорові галюцинації, дихання спонтанне, зберігається фебрилітет, при аускультатії над легенями крепитуючі хрипи з обох сторін, гіпоксемія на тлі наростаючих запальних змін в крові. Хворий переведений на неінвазивну ШВЛ.

Що робити, коли антибіотики з групи резерву не діють?

З огляду на відсутність ефекту на бета-лактамні антибіотики, слід повторно і дуже детально зібрати анамнез захворювання, провести спеціальні методи дослідження [3].

Хворий був консультований пульмонологом. З'ясовано, що він працює керуючим у ресторані, його діяльність пов'язана з перебуванням на кухні з централізованою системою кондиціонування повітря з вологим охолодженням. Запідозрено легіонельозну пневмонію. З огляду на те, що єдиним доступним методом провести ідентифікацію легионелли в нашому регіоні є виявлення дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) *L. pneumophila* в мо-

кроті за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), хворому було призначено дане дослідження.

На четверту добу у мокроті виявлена ДНК *L. pneumophila* (рис. 7).

П.І.Б

Вік 45

Стать м

Дата забору матеріалу: 18.11.2013

Лікар-лаборант: Маврутенкова Т.В.

Матеріал для дослідження: мокрота

ДОСЛІДЖЕННЯ МЕТОДОМ ПЛР

Показники	Результат	Референтні значення
ДНК <i>Mycobacterium tuberculosis/ Mycobacterium bovis complex</i>	не виявлено	не виявлено
ДНК <i>Clamydophila pneumoniae</i>	не виявлено	не виявлено
ДНК <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	не виявлено	не виявлено
ДНК <i>Pneumocystis jirovecii (carini)</i>	не виявлено	не виявлено
ДНК <i>Legionella pneumophila</i>	не виявлено	виявлено
РНК респіраторно-синцитіальний вірус людини (hRSV)	не виявлено	не виявлено
ДНК <i>Neisseria meningitidis</i>	не виявлено	не виявлено
ДНК <i>Haemophilus influenzae</i>	не виявлено	не виявлено
ДНК <i>Streptococcus pneumoniae</i>	не виявлено	не виявлено

Рис. 7. Дослідження мокроти хворого С. методом ПЛР

Як сформулювати діагноз хворому С.?

Був виставлений діагноз: Негоспітальна двобічна пневмонія IV категорії легіонельозної етіології. ЛН III ст. Синдром системної запальної відповіді. Синдром поліорганної недостатності.

Чи потрібна корекція лікування?

На даному етапі хворому необхідна була корекція АБТ з урахуванням виявленого атипового збудника. Найефективнішою групою препаратів, що діють на легіонелли, є макроліди, в т.ч. азитроміцин; при цьому, однак, в нашій країні не зареєстровано парентеральних форм цього антибіотика.

У зв'язку з тяжкістю стану хворого йому було призначено парентерально респіраторний фторхінолон – моксіфлоксацин – по 400 мг в день внутрішньовенно, найбільш активний серед фторхінолонів відносно внутрішньоклітинних збудників; терапія посилена пероальним препаратом – азитроміцином – по 500 мг/добу.

Який прогноз щодо виживання даного хворого?

На п'яту добу стан хворого без негативної динаміки, що супроводжувалося деяким поліпшенням лабораторних показників.

На сьому добу стан хворого з деякою позитивною динамікою. Незважаючи на виражену слабкість, субфебрилітет, сухий кашель, залежність від кисню, запальні зміни в загальному аналізі крові, у хворого відновилося самостійне дихання, підвищилася SpO_2 , зменшилися ознаки нирково-печінкової недостатності, синдрому системної запальної відповіді, що свідчило про ефективність призначеної АБТ. Хворому скасована ШВЛ, продовжує лікування в умовах ВІТ.

Які наслідки подібної пневмонії для хворого?

На 14 день хворому проведена комп'ютерна томографія ОГП (рис. 8): незважаючи на позитивну клінічну динаміку при томографії виявляються ділянки ущільнення легеневої тканини в нижній частці правої легені і язичкових сегментах ліворуч, на тлі яких формуються ділянки пневмофіброзу, а також ущільнення легеневої тканини за типом «матового скла», що свідчить про тривале розрешення легіонельозної пневмонії.

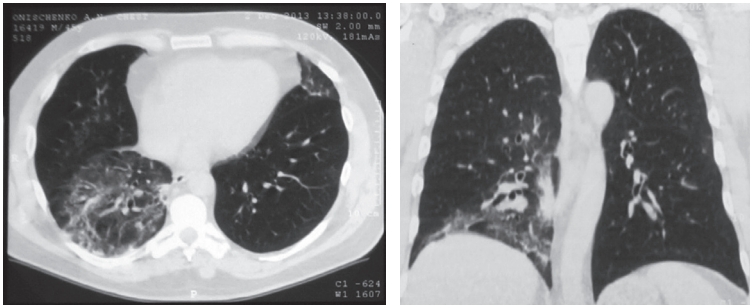


Рис. 8. КТ ОГП хворого С. на 14 день захворювання

Аналіз випадку

Низька частота зустрічальності легіонелли в нашому регіоні може бути обумовлена відсутністю ідентифікації цього збудника. Даний клінічний приклад демонструє типовий випадок легіонельозної пневмонії: у пацієнта, котрий постійно працює в приміщенні з кондиціонером розвинулась тяжка пневмонія з великим ураженням паренхіми та інтерстицію легень, ознаками гепатомегалії, спленомегалії, синдромами поліорганих порушень і системного запалення. Позитивний результат лікування хворого С. обумовле-

ний своєчасним виявленням ДНК *L. pneumophila* в мокроті методом ПЛР, а також постійним моніторингом стану хворого і оцінки ефективності призначеної АБТ за сироватковими рівнями СРП та ПКТ. При підозрі на атипovu етіологію тяжкої НП слід включати ці методи дослідження в діагностичний алгоритм.

Клінічний випадок 4. Молода жінка з плевральним болем в грудній клітці

24-літня хвора М. звернулась за медичною допомогою зі скаргами на гострий лівобічний біль у грудній клітині. Медичній сестрі у приймальньому відділенні вона повідомила, що їй боляче глибоко дихати та кашляти. Дані ознаки з'явилися після переохолодження під час поїздки поїздом. 2 дні тому вона звернулась до поліклініки, після рентгенологічного обстеження ОГП їй було виставлено діагноз НП, призначено амоксицилін 1 г тричі на день перорально, втім без ефекту.

Який це тип болю?

Це плевральний біль у грудній клітині.

Диференціальний діагноз на основі скарг.

- пневмонія;
- ТЕЛІА та її гілок;
- пневмоторакс;
- запалення плеври при захворюванні сполучної тканини;
- мезотеліома.

Враховуючи вік хворої, яке із захворювань найбільш імовірно?

- Ризик виникнення пневмонії високий, необхідне дообстеження;
- У жінок найбільш вірогідно ТЕЛІА та її гілок, порівняно з чоловіками, так як оральні контрацептиви, вагітність та гормональна замісна терапія – фактори ризику цього захворювання. Також у жінок частіше виникають колагенози, тоді як у чоловіків більш високий ризик пневмотораксу.
- Мезотеліома – рак плеври, що виникає через 20–30 років після впливу азбесту. У віці 24 років це захворювання малоімовірно.

Які особливості в анамнезі допоможуть розрізнити ці діагнози?

- Продуктивний кашель з гнійним мокротинням чи кров'ю вказують на основне захворювання (пневмонія чи ТЕЛІА).
- Лихоманка, нездужання та міалгія змушують підозрювати інфекцію. Озноб, пропасниця виникають при бактеріальній пневмонії.

- Біль у суглобах та шкірний висип вказують на захворювання сполучної тканини.
- Біль у литкових м'язах обумовлена тромбозом глибоких вен, котрий служить джерелом ТЕЛА.
- Наявність в анамнезі ТЕЛА та пневмотораксу допомагають в діагностиці, тому що ці захворювання можуть давати рецидиви.
- Прийом антидепресантів, слабкий імунітет в анамнезі (наприклад захворювання крові, ВІЛ) збільшують ризик пневмонії. Слід розпитати про фактори ризику цих захворювань.

Хвора М. стверджує, що біль з'явилась після досить гостро, при цьому вона помітила невелику кількість ярко-червоного мокротиння та виявила, що кашляти дуже боляче. У хворі відсутній озноб. Втім вона помітила деякий дискомфорт у правому литковому м'язі, котрий прийняла за розтягнутий м'яз після довготривалої поїздки поїздом на минулому тижні.

При подальшому опитуванні встановлено, що вона викуряє 20 цигарок на добу з 21 року, не приймає оральних контрацептивів, не вагітна. У її матері був тромбоз глибоких вен під час вагітності 25 років тому.

При обстеженні:

- температура тіла – 36,4 °С;
- ЧСС – 105 за 1 хвилину;
- АТ – 115/70 мм рт.ст.
- SpO₂ – 93% при диханні повітрям.
- ЧД – 20 за хвилину.

Який діагноз найбільш вірогідний та чому?

Слід розрізнити НП та ТЕЛА. На користь ТЕЛА: клінічні ознаки плеврального болю та кровохаркання, відсутність лихоманки, дискомфорт в правому литковому м'язі, що вказує на джерело емболу. У пацієнтки є декілька факторів ризику ТЕЛА: обмеження руху (довготривала поїздка), куріння та обтяжений сімейний анамнез.

При аускультатії грудної клітини вислуховується шум тертя плеври зліва. Діаметр литкового м'яза на рівні на 10 см нижче бугристості великоберцової кістки: справа – 36 см, зліва – 33 см. Пальпація правого литкового м'язу болісна.

Чи підтверджують результати цих досліджень попередній діагноз?

Тахікардія при нормальному артеріальному тиску, збільшена ЧД та гіпоксія: ознаки відповідають ТЕЛА, втім не є специфічними.

Шум тертя плеври – скрипучий, що виникає на вдиху та видиху, викликаний тертям запальних листків плеври.

Збільшений розмір правого литкового м'язу порівняно з лівим вказує на набряк, викликаний оклюзією. Болісність обумовлена набряком м'язу та запаленням тромбованої вени.

Як оцінити ризик виникнення ТЕЛА?

Щоб встановити вірогідність ТЕЛА на основі клінічного дослідження, використовують так звані уельські критерії (табл. 4).

Таблиця 4

Уельські критерії для клінічної оцінки вірогідності ТЕЛА

Клінічні ознаки	Бали	Виявлено у пацієнтки
Клінічні симптоми тромбозу глибоких вен	3	3
Інші діагнози менш вірогідні ніж ТЕЛА	3	3
ЧСС більше 100 за хвилину	1,5	1,5
Обмежена рухливість чи операція за останні 4 тижні	1,5	1,5
Тромбоз чи ТЕЛА в анамнезі	1,5	0
Кровохаркання	1	1
Рак	1	0
Загальна кількість балів	10	

Інтерпретація балів уельських критеріїв ризику (вірогідність ТЕЛА):

- >6 балів – високий ризик (78,4%)
- 2–6 балів – помірний ризик (27,8%)
- <2 балів – низький ризик (3,4%)

Яке значення клінічної оцінки ризику?

У випадку хворої С. дуже висока вірогідність ТЕЛА, тому їй слід виконати відповідні дослідження та лікування.

Яких дообстежень потребує хвора?

Пацієнтам виконують рентгенографію ОГП, електрокардіографію (ЕКГ) задля виключення інших діагнозів: пневмонію, пневмоторакс та захворювання міокарду. Інформативним є дослідження газів крові.

Результати досліджень:

- рентгенограма ОГП – норма;
- ЕКГ – синусова тахікардія;

Які дослідження ще можливо провести?

Слід зробити коагулограму, визначити рівень D-димерів та виконати ангіограму легень під контролем КТ або ангіопневмосцинтиграфію. Додатково слід зробити доплер-УЗД вен нижніх кінцівок.

Рівень D-димерів хворої С. 0,84 мг/л (норма <0,3 мг/л).

На ангіограмі під контролем КТ – оклюзія гілок легеневої артерії.

На УЗД – тромбоз глибоких вен.

Чи говорять D-димери про ТЕЛА?

Ні. Рівень D-димерів зростає при багатьох клінічних станах (після травми та операції, при інфаркті міокарду, нирковій недостатності, вагітності, інсульті). Тобто, позитивний тест на D-димери неінформативний сам по собі.

Навіщо ж робити цей тест?

Якщо D-димери в нормі, тоді ТЕЛА маловірогідна. Прогностична цінність негативних, тобто нормальних, D-димерів для відсутності ТЕЛА >90%. Таким чином, результати дослідження D-димерів не розглядають ізольовано, а тільки з урахуванням клінічних симптомів.

Як лікувати хвору?

Слід забезпечити подачу кисню для корекції гіпоксії та знеболювання, починається терапія прямими антикоагулянтами з використанням низькомолекулярного гепарину доки міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) не досягне значень >2,0, потім замінити ін'єкції гепарину на таблетки варфарину на 3–6 місяців.

Чому одразу не призначити варфарин?

Після ТЕЛА слід приймати прямі антикоагулянти, щоб попередити подальше тромбоутворення. Так як варфарин попереджує синтез факторів згортання, а не надає прямиї антикоагуляційний ефект (як гепарин), може знадобитись 3–4 доби для досягнення ефекту.

Чому хвора потребує такого довгого лікування антикоагулянтами?

По-перше, хвора має активний тромбоз вен нижніх кінцівок, по-друге – загальноприйнята практика – це попередження тромбоутворення у хворих протягом 3–6 місяців після ТЕЛА, щоб знизити ризик рецидиву.

Чи потрібні хворій антибіотики для попередження інфаркт-пневмонії?

Ні. Навіть масивні легеневі емболи не викликають одразу інфаркт легень, тому що у легень двійне кровопостачання (із великого кола кровообігу (bronхіальні артерії) та із легневих артерій).

Хвора С. отримала кисень через лицеву маску, парацетамол кожні 6 годин, гепарин підшкірно з переходом на варфарин.

Які рекомендації при виписці?

Зробити скринінг на тромбофілію, УЗД органів тазу, кинути палити, робити профілактику тромбозу глибоких вен при далекій подорожі (вправи для ніг, короткі прогулянки, еластичні панчохи, підтримка гідратації, одноразова ін'єкція гепарину згідно рекомендаціям лікаря.

Аналіз випадку

НП у молодих імунокомпетентних осіб майже завжди має типову клінічну симптоматику з лихоманкою та кашлем. За наявності гострого болю в грудній клітині та кров'янистого мокротиння слід зробити додаткові дослідження щодо наявності ТЕЛА та її гілок. А за її наявності слід призначати не антибіотики, а антикоагулянти у адекватних дозах та під контролем коагулограми.

Ключові моменти

Підсумувавши, можна сказати, що молоді і літні пацієнти відносяться до різних фенотипів НП. Тим не менш, основні відмінності виявляються не в етіології (яка, головним чином, залежить від супутнього захворювання), а в клінічних проявах та результатах. При підозрі на НП у молодих осіб слід виключити ТЕЛА (особливо у молодих жінок) та пневмоторакс (особливо у молодих чоловіків).

Розділ 3.

ОСОБЛИВОСТІ НЕГОСПИТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ

ХОЗЛ є однією з основних причин захворюваності та смертності у західних країнах [28]. Патофізіологічно це захворювання включає в себе хронічне запалення дихальних шляхів, що призводить до гіперсекреції слизу і обмеженню швидкості повітряного потоку. Викликані інфекціями або іншими факторами навколишнього середовища загострення ХОЗЛ часто зустрічаються у даних пацієнтів. Загострення характеризуються клінічним збільшенням таких симптомів, як задишка, кашель і виділення мокротиння [28].

Очевидно, що всі ці симптоми можуть також бути викликані пневмонією. Таким чином, для того, щоб диференціювати дані стани, обов'язковим є проведення рентгенограми ОГП на предмет наявності або відсутності свіжих інфільтратів. Очевидно, що іноді існує проміжний стан між цими двома нозологіями і однозначний діагноз не може бути поставлений у всіх випадках.

Клінічний випадок 5. *80-річний чоловік з задишкою та свистячим диханням*

Вночі у приймальне відділення поступив хворий Х., 81 років. Хворого доставлено бригадою швидкої з дому у супроводі онуки. Зі слів жінки, вона знайшла хворого вранці, сидячого на ліжку з гострою задишкою. По прибутті:

- *дихальні шляхи – вільні;*
- *ЧД – 26 за 1 хвилину;*
- *SpO₂ – 89%;*
- *температура – 37,6°C;*
- *ЧСС – 104 за хвилину, АТ – 126/76 мм рт. ст.*

Як оцінити ці дані?

У пацієнта гіпоксія з підвищеною ЧД та тахікардією.

Що зробити для стабілізації стану хворого перед дообстеженням?

Слід негайно усунути прояви гіпоксії:

- забезпечити подачу кисню;
- спостерігати за сатурацією, цільове значення якого >92%;
- при можливості – визначити газовий аналіз крові.

Хворому Х. почали подавати кисень та сатурація піднялась до 93%,

хворий переривчасто розповів анамнез. Звичайно він щоранку проходить близько 300–400 метрів за хлібом, зупиняючись 2 або 3 рази через задишку. Останні декілька днів він не виходив з дому через задишку та температуру, спав сидячи. Сьогодні хворий вже не зміг самостійно встати з ліжка. Його турбує щоденний продуктивний кашель з сірим мокротинням. Вчора мокротиння стало дуже багато, воно темно-зеленого кольору, втім хворому дуже складно його відкашляти, відчуває «закладеність» у грудях.

Він куриє по пачці цигарок ще з підліткового віку, втім останні пару років зменшив кількість цигарок до 5 штук на добу, бо в нього дуже часто виникали гострі респіраторні інфекції та приходилось пропивати антибіотики 3–4 рази на рік.

Хворіє на гіпертонічну хворобу, періодично приймає лізіноприл, тиждень тому хворому було встановлено сечовий катетер з приводу доброякісної гіперплазії передміхурової залози.

Який діагноз найбільш вірогідний?

Ці симптоми характерні для загострення ХОЗЛ.

Який диференційний діагноз з урахуванням анамнезу та чому?

- пневмонія (зелене мокротиння утворюється при інфекції в дихальних шляхах (загострення ХОЗЛ) чи альвеолах (пневмонія);
- бронхогенний рак (хворий Х. є довготривалим курцем, саме тому слід виключити рак, втім симптоми виникли занадто гостро, хоча пухлина також може перекрити просвіт крупних дихальних шляхів);
- серцева недостатність (через вік хворого, втім для неї не характерне зелене харкотиння та підвищена температура тіла).

При обстеженні у хворого Х. виявилась задишка в положенні сидячи. В диханні приймає участь додаткова мускулатура, при диханні через маску є периферійний ціаноз, при перкусії над легеньми – рівномірний тимпаніт, при аускультатії – велика кількість сухих свистячих хрипів, присутні також вологі хрипи з обох боків.

Чи можливо виключити інші захворювання на цьому етапі та призначити лікування?

- оскільки відсутня крепітація пневмонія маловірогідна;
- відсутні дані за рак (схуднення, лімфаденопатія);
- відсутні характерні дані на користь серцевої недостатності.

Хворому виставлений діагноз загострення ХОЗЛ та призначено комбіновану небулайзерну терапію (бронхолітик та інгаляційний глюкокортикостероїд) на фоні кисневої підтримки, системних глюкокортикостероїдів.

дів (30 мг преднізолону), двох муколітиків та антибіотика (левофлоксацин 500 мг парентерально).

Втім вранці стан хворого погіршився, почалась сплутаність свідомості, температура сягнула 38,2°C, сатурація знизилась до 89% на кисневій масці, над легенями – маса свистячих та вологих хрипів.

Яка причина терапевтичної невдачі та що робити у такій ситуації?

Ймовірніше за все хворому необхідне дообстеження для виключення іншої патології окрім загострення ХОЗЛ:

- рентген ОГП у двох проєкціях – першочергово для виключення пневмонії;
- ЕКГ – для визначення ішемії та стану правих відділів серця;
- загальний повний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, в тому числі, СРП та ПКТ (за можливості) – для виявлення виразності запалення;
- посів харкотиння – тяжкий перебіг, можлива наявність резистентних штамів;
- ЕхоКГ, газовий склад крові – за можливості.

У хворого Х., на рентгенограмі на фоні підвищеної повітряності виявлені двобічні інфільтративні тіні (рис. 9)

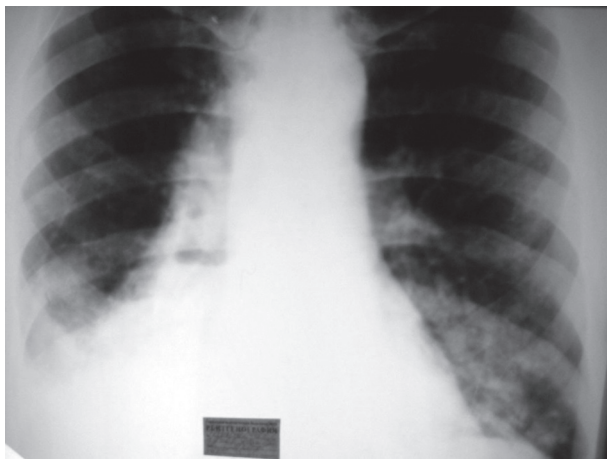


Рис. 9. Рентгенограма ОГП в прямій проєкції хворого Х.

Сироватковий рівень СРП – 20 мг/л, лейкоцити – 16×10^9 /л, нейтрофіли – 14×10^9 /л;

ЕКГ – синусова тахікардія.

Який діагноз у хворого?

Таким чином, у хворого виявилася НП на фоні ХОЗЛ.

Чи існує особливий ризик захворіти на НП за наявності ХОЗЛ?

Серед пацієнтів з ХОЗЛ ризик пневмонії значно збільшується [17]. Soriano та ін. виявили, що ризик захворіти на пневмонію у хворих з ХОЗЛ збільшується у 16 разів порівняно з тими, хто не страждає на ХОЗЛ.

З іншого боку, ХОЗЛ є одним з найбільш частих супутніх захворювань у госпіталізованих пацієнтів з НП, його частота становить 15–36% випадків [31]. Пацієнти з ХОЗЛ, госпіталізовані з приводу НП, переважно чоловіки похилого віку. Серед них також високо поширені й інші супутні захворювання, такі як хронічні хвороби серця.

Які особливості клінічного перебігу НП у хворих на ХОЗЛ?

Що стосується клінічних проявів, у них спостерігається більш часте відходження мокроту і рідше – лихоманка [31]. Як правило, тяжкість пацієнтів з НП та ХОЗЛ вище у порівнянні з пацієнтами без ХОЗЛ. Це обумовлено більш високим індексом тяжкості за шкалою PORT, і більш високими темпами тахіпноє і рівнем дихальної недостатності. Тим не менш, жодних відмінностей за шкалою CURB-65 не було знайдено.

Нещодавно Liapikou та ін. [31] опублікували найбільше на сьогоднішній день дослідження, спрямоване на порівняння госпіталізованих з НП залежно від наявності ХОЗЛ. Проспективно було обстежено 1379 пацієнтів з НП, включаючи 212 пацієнтів, котрі страждали на ХОЗЛ, підтвержене під час спірометрії до надходження. Виявилось, що пацієнти з ХОЗЛ були переважно чоловіки, котрі раніше одержували антимікробну терапію, при цьому НП була більш тяжкою за шкалою PSI і рівнем тахіпноє. Однак пацієнти з ХОЗЛ рідше мали мультилобарну інфільтрацію і перенесли менше легневих ускладнень. Незважаючи на більш високу тяжкість НП у пацієнтів з ХОЗЛ, смертність була еквівалентна навіть з тенденцією до кращого результату у порівнянні з пацієнтами без ХОЗЛ (4,2% проти 7%, $p=0,14$). Це, здавалося б, суперечливе відкриття може пояснюватися тим, що у пацієнтів з ХОЗЛ більш жорстко оцінюється тяжкість стану під час госпіталізації.

Чи збільшується вірогідність летального результату лікування у хворих на НП за наявності супутнього ХОЗЛ?

В цілому, показники короткострокової смертності у пацієнтів з НП та ХОЗЛ були виявлені на рівні 4–13% [31] і досягають 30% у пацієнтів, що надійшли до відділення інтенсивної терапії. Дослідження, які порівнювали смертність серед госпіталізованих пацієнтів з НП з і без ХОЗЛ, показали суперечливі результати. Деякі автори виявили однакові показники

смертності, у той час як інші виявили більш високі показники смертності у пацієнтів з ХОЗЛ. Тим не менш, два дослідження, які показали більш високу смертність у пацієнтів з НП та ХОЗЛ мали ретроспективний дизайн, і діагноз не був підтверджений спірометрією.

Які особливості етіології НП за наявності супутнього ХОЗЛ?

Як і в загальній популяції, *S. pneumoniae* є найбільш поширеним патогеном у пацієнтів з НП та ХОЗЛ. Можливими розбіжностями серед етіологічних чинників НП можуть бути більш високі показники грамнегативних бактерій, включаючи *P. aeruginosa* у пацієнтів з тяжким ХОЗЛ.

Левофлоксацин – є антибіотиком вибору при НП, чому відсутній ефект від його прийому?

З огляду на те, що у хворого встановлений сечовий катетер, є високий ризик інфікування *P. aeruginosa*, тим паче, що ХОЗЛ саме по собі сприяє розповсюдженню цього збудника у легневих шляхах. Левофлоксацин не виявляє високої активності проти даної інфекції.

Які зміни в лікуванні треба зробити?

- хворому необхідно додати антибіотик з антисиньогнійною активністю (цефазолін, піперацилін, імipенем тощо);
- хворому слід замінити спосіб оксигенації на неінвазивну ШВЛ;
- хворому слід відмінити два муколітика до тих пір, доки лікарі не досягнуть стійкого бронхолітичного ефекту;
- краще намагатися уникати високих доз системних глюкокортикостероїдів (ГКС), бо є дуже високий ризик розповсюдження інфекції.

Хворий Х. був взятий на неінвазивну ШВЛ з можливістю проведення небулайзерної терапії тричі на добу, додали імipенем по 1 г тричі на день, відмінили системні ГКС, призначили симптоматичне лікування.

Через 2 доби стан хворого стабілізувався, температура знизилась до 37,5°C, сатурація піднялась до 95%.

*Попередній результат мікробіологічного посіву мокротиння підтвердив інфікування *P. aeruginosa*.*

Хворий поступово став самостійно утримувати сатурацію та був переведений до пульмонологічного відділення.

Аналіз випадку

Літній хворий, завзятий курець, госпіталізований з загостренням ХОЗЛ. Втім на фоні ознак хронічної бронхообструкції виникли прояви гострої інфекції. Ургентне проведення рентгенограми ОГП та визначен-

ня рівнів запальних маркерів сприяло своєчасному встановленню НП та збереженню життя хворого.

За наявності різкого збільшення задишки, кількості мокротиння та фебрилітету хворим на ХОЗЛ обов'язково необхідно робити рентгенограму ОГП для виключення НП. НП на фоні ХОЗЛ має тяжкий перебіг з проявами гострої гіпоксії та може бути викликана грамнегативними збудниками, в тому числі антибіотикорезистентними.

Розділ 4.

ОСОБЛИВОСТІ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ПОРУШЕННЯМ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

Не дивлячись на те, що проблема захворювання на пневмонію після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) існувала завжди, термін «інсульт-асоційована» пневмонія з'явився тільки у 2003 році [29, 30]. Він позначає пневмонію, котра в'явилась у перші 72 години перебування хворого у стаціонарі з приводу ГПМК.

Клінічний випадок 6. *72-річний чоловік з задишкою під час гострого періоду інсульту*

До неврологічного відділення викликано терапевта для встановлення причини задишки 72-річного хворого С., котрий поступив вчора з масивною геміплегією та моторною афазією. На КТ головного мозку виявлено ішемічний інфаркт, причина якого – тромбоз середньої мозкової артерії. З моменту госпіталізації пацієнт постійно сонливий і не може встати з ліжка. Сьогодні персонал неврологічного відділення помітив, що у нього задишка.

Результати обстеження:

- ЧД 28 рухів за хвилину;
- SpO_2 – 91%;
- ЧСС – 105 за 1 хвилину;
- АТ – 160/100 мм рт. ст.

Як провести диференціальний діагноз для задишки?

Найбільш часті діагнози:

- пневмонія;
- ТЕЛА;
- серцева недостатність.

Чому ці причини задишки найбільш вірогідні?

Пневмонія

Можливо, інсульт порушив захисні механізми легень проти інфекції за будь-яким шляхом:

- пацієнт знаходився у сонливому стані та не міг захищати свої дихальні шляхи за допомогою адекватного кашльового рефлексу;
- можливо, інсульт порушив процеси ковтання, що у поєднанні з неадекватним кашльовим рефлексом може привести до аспірації вмісту ротоглотки або закиду шлункового вмісту в легені;

- пацієнт не може доглядати за собою та підтримувати гігієну ротової порожнини; занадто швидке зростання бактерій в ротовій порожнині призведе до того, що аспірація секретів ротової порожнини призведе до легеневої інфекції;

- пацієнт лежить не рухаючись, що призводить до зниження вентиляції легень та порушенню видалення бронхіального секрету. Погано очищені секрети закупорюють дихальні шляхи, викликаючи міні-колапс легень (ателектаз), та можуть інфікуватись.

- можливо, в результаті гострого захворювання у пацієнта знизилась активність механізмів імунного захисту проти інфекції.

ТЕЛА

Пацієнт лежить не рухаючись, що призводить до зниження кровообігу в венах ніг. Гемостаз може викликати тромбоз глибоких вен та ТЕЛА. Такі хворі повинні отримувати профілактичні дози гепарину та/чи використовували еластичні панчохи.

Серцева недостатність

Серцеве захворювання може викликати задишку в результаті набряку легень, аритмії, ішемії та інфаркту. У стаціонарних хворих також у якості причини набряку легень слід розглядати надмірно інтенсивне введення рідини.

Які клінічні ознаки треба виявити, щоб провести диференціальний діагноз між цими захворюваннями?

У зв'язку з тим, що у хворого моторна афазія, діагноз залежить тільки від результатів фізикального огляду.

Хворого складно обстежити, бо він має надлишкову вагу, та необхідно три медичних працівника, щоб його усадити. У нього шумне дихання. Виявлено:

- температура тіла – 38,6°C;
- ЧСС – 96 за 1 хвилину, ритмічний;
- тони серця нормальні;
- відсутня набряклість чи видима болісність у литкових м'язах;
- дихання ослаблене везикулярне з розповсюдженими дрібнопухирцевими хрипами, більше зліва;

Терміново виконано рентген ОГП на місці (рис. 10)



Рис. 10. Рентгенограма ОГП у прямій проекції хворого С., виконана сидячи.

Визначено також рівень ПКТ, що був у 15 разів вище за норму.

Який діагноз у хворого?

Хворий переносить аспіраційну інсульт-залежну правобічну пневмонію. Правий головний бронх розташований більш вертикально, порівняно з лівим, тому аспірація частіше відбувається в праву легеню, ніж в ліву.

Пневмонія розвинулась через 24 години після госпіталізації, тому буде класифікована як негоспітальна пневмонія.

Як визначити «інсульт-асоційовану» пневмонію?

Діагноз «інсульт-асоційованої» пневмонії вважається клінічно визначеним за наявності нового та стійкого інфільтрату на рентгенограмі ОГП у поєднанні з:

- одним з наступних клінічних ознак: лихоманка, лейкопенія або лейкоцитоз, зміни психічного стану при відсутності інших причин;
- або двох з наступних ознак: поява гнійної мокроты, новий епізод або погіршення існуючого кашлю, хрипи, і погіршення газообміну.

Які патогенетичні механізми сприяють появі пневмонії?

Існують 2 теорії розвитку пневмонії одразу після інсульту.

Перша – це традиційна *аспіраційна* теорія [30]. Порушення свідомості та дисфагія були встановлені, як важливі фактори ризику для НП в різних клінічних дослідженнях. Проте, у цієї теорії є недоліки: по-перше, на кож-

ну інсульт-залежну пневмонію припадають 2-3 хворих з набагато тяжчими розладами свідомості та дисфагією; по-друге, переважання інфекції в гострій фазі інсульту коли присутній максимальний неврологічний дефіцит припускає якийсь інший механізм, в тому числі імунологічних змін.

Друга – це теорія *інсульт-залежної імунодепресії*. Ще у 2003 році Prass та ін. [34] експериментально на мишах доказали нейроендокринно-опосередковану системну імунодепресію після інсульту. Їх робота показала, що інсульт викликав апоптоз лімфоцитів, порушення роботи Т-хелперів, зниження продукції цитокінів, спонтанну бактеріємію та пневмонію.

Іншим механізмом є активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи після інсульту, коли надлишковий рівень кортизолу призводить до апоптозу людських Т-лімфоцитів.

Таким чином, інсульт-асоційована пневмонія, швидше за все, це результат комплексу механізмів, пов'язаних з аспірацією та імунологічними порушеннями.

Як лікувати хворого?

Хворому слід надати наступну допомогу:

- висадити хворого на ліжку;
- забезпечити кисень, щоб підняти сатурацію;
- нічого не давати через рот, щоб попередити подальшу аспірацію;
- забезпечити внутрішньовенний доступ та робити парентеральну регідрацію;
- зробити санацію дихальних шляхів за допомогою відсмоктувача.

Які дослідження треба виконати?

- посів мокроти з відсмоктувача;
- посів крові;
- дослідження крові (загальне та запальних біомаркерів);

Які мікроорганізми найбільш часто викликають інсульт-асоційовану пневмонію?

Оскільки аспірація грає важливу роль в патогенезі інсульт-залежної пневмонії, при ній часто зустрічаються патогени з ротової порожнини та носоглотки. Флора порожнини рота пацієнтів, які перенесли інсульт швидко змінюється після інсульту і аеробні грамнегативні бацили колонізують цих пацієнтів набагато частіше, ніж за відсутності інсульту. Переважно це:

- анаероби ротової порожнини (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Petococcus*);
- грамнегативні бактерії, включаючи клебсієлу, синьогнійну паличку;
- золотистий стафілокок, який проживає в носовій порожнині, також буває причиною пневмонії у цієї категорії хворих.

Яку антибактеріальну терапію слід призначити?

У випадку хворого С. режим антибактеріальної терапії повинен перекривати широкий спектр грамнегативних мікроорганізмів, включаючи анаеробів та синьогнійну паличку, тому можна призначити цефалоспорини третього покоління у поєднанні з метронідазолом.

Хворому було встановлено назогастральний зонд, він отримував по 2 грами цефотаксиму та метронідазол по 500 мг тричі на день внутрішньовенно. Регулярно дихає киснем та проводиться санація дихальних шляхів.

Не дивлячись на поліпшення загального стану та аускультативної картини, у хворого досі спостерігається гіпертермія.

Чи означає гіпертермія необхідність у заміні антибіотика?

Ні. Слід пам'ятати, що у хворих з гострою неврологічною патологією гіпертермія може бути центрального генезу. При наявності позитивної клінічної картини заміна антибіотика не потрібна. За наявності сумнівів слід провести повторне визначення сироваткового рівню ПКТ.

Поступово стан хворого покращився, пневмонія успішно була пролікована, хворий був переведений до реабілітаційного центру для відновлення мовлення та рухів.

Аналіз випадку

У лежачих хворих із задишкою після інсульту слід насамперед діагностувати пневмонію, ТЕЛА та серцеву патологію. Не дивлячись на організаційні труднощі, хворим цієї категорії, котрі температурять, слід терміново зробити рентген ОГП (бажано сидячі). Корисним біомаркером може бути ПКТ, рівень котрого не збільшується при інсульті (на відміну від загальної кількості лейкоцитів, нейтрофілів та СРП).

Розділ 5.**ОСОБЛИВОСТІ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ ПІД ЧАС ЕПІДЕМІЇ ГРИПУ**

Однією з актуальніших проблем світової медицини залишається ТНП. Летальність при цій патології майже не змінюється за останні роки і сягає 15–40% [9, 10, 25]. Втім, особливо прискіпливо до питання ведення хворих на тяжку пневмонію приковується увага з боку лікарів, засобів масової інформації та громадськості під час епідемій гострих респіраторних вірусних інфекцій та грипу. У такі моменти саме по собі постає питання: чи дійсно вірус-асоційовані пневмонії визначаються особливою тяжкістю та високою летальністю або це тільки надлишкова зацікавленість преси та плітки співчуваючих?

З моменту першої історично зафіксованої епідемії грипу (1173 р.) минуло майже 850 років, втім, за даними ВООЗ, у всьому світі щорічні епідемії грипу призводять приблизно до 3–5 мільйонів випадків тяжких форм захворювання і приблизно до 250–500 тисяч випадків смерті. Будь-яке інфекційне захворювання – це результат двосторонньої взаємодії мікро- і макроорганізму. Висока мінливість вірусів грипу спричинила появу нових підтипів, які в постійній боротьбі за виживання добре адаптувалися до сучасних умов і виявилися здатні генерувати нескоординовану запальну відповідь макроорганізму.

Найбільш грізним ускладненням грипу є пневмонія. На даний час у залежності від збудників виділяють: первинну (грипозну) пневмонію; вторинну – як правило, бактеріальну; змішану (вірусно-бактеріальну).

Клінічний випадок 7. *Смертельний випадок жінки 37 років від гострого респіраторного дистрес синдрому (ГРДС).*

Під час епідемії грипу 2015–2016 рр. швидкою на приймальне відділення доставлено молоду жінку І., 37 років з порушенням свідомості. Зі слів чоловіка, «п'ять днів тому жінка заразилася від двох своїх малих дітей, за якими доглядала з приводу застуди з дуже високою температурою, втім сама не лікувалася, тільки збивала температуру аспірином та мекфенаміновою кислотою». Останні дні хвору почала турбувати прогресуюча задишка, самотійно почала колоти собі цефтріаксон внутрішньом'язово, сьогодні вночі викликали швидку, по дорозі жінка втратила свідомість. Об'єктивно при надходженні:

- *рівень свідомості – сопор;*
- *тахіпноє до 33 рухів за 1 хвилину;*

- *АТ – 110/70 мм рт. ст.*
- *температура тіла – 38,8°C;*
- *SpO₂ – 77%;*
- *ЧСС – 110 за 1 хвилину.*

Як інтерпретувати дані та яку першочергову допомогу надати хворій?

На перше місце в клініці виступає гостра дихальна недостатність, хвору слід негайно госпіталізувати у відділення інтенсивної допомоги та забезпечити кисневу підтримку.

Хвора була негайно переведена до ВІТ та підключена до кисневої терапії через носові канюлі, втім сатурація піднялась тільки до 79%. Свідомість не відновилась. Об'єктивно: ожиріння II ступеню, над легенями – розсіяні незвучні хрипи з обох боків, набряки відсутні.

Які першочергові обстеження?

Враховуючи дані епідеміологічного анамнезу (епідемія грипу загалом, безпосередній контакт з інфекцією (жінка доглядала за дітьми, котрі хворіли на грип) та наявністю даних за гостре ураження легень слід негайно провести рентгенологічне дослідження ОГП та зробити тест на наявність вірусу грипу, загальноклінічними є ЗАК, загальний аналіз та бактеріологічний посів мокротиння.

Хворій зроблено рентген ОГП (рис. 11), у ЗАК – лейкопенія ($2,2 \times 10^9$ /л, нормальні кількість нейтрофілів, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – 2 мм/год).

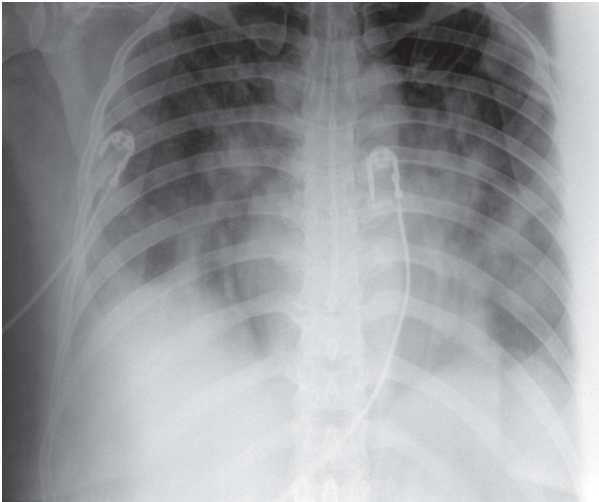


Рис. 11. Рентгенограма ОГП хворої І. у прямій проекції

Що ми бачимо на рентгенограмі ОГП хворої І.?

Процес носить двобічний характер, наявність дифузних дрібновогнищевих, частково зливних змін, що характерні для ГРДС.

Що таке ГРДС при грипі?

Одним з провідних патологічних механізмів, що визначає ризик несприятливого перебігу грипу, є вірусопосередкований цитоліз епітеліоцитів дихальних шляхів, особливо бронхіол і альвеолоцитів. Внаслідок цього виникає масивна ексудація багатомірною рідиною в мікросудини в інтерстицій, потім в альвеоли і бронхіоли, порушується продукція сурфактанта, формуються мікротелектази і внутрішньолегеневі шунти. Такий основний патогенез розвитку ГРДС, що обумовлює прогресуючу гіпоксемію з подальшим гіпоксичним пошкодженням головного мозку та інших систем.

В динаміці гістологічної картини ГРДС можна виділити 3 фази.

1. Ексудативна фаза (24–96 годин) – інтерстиціальний і альвеолярний набряк, блокада капілярного русла, руйнування альвеолоцитів 1 типу, раннє утворення гіалінових мембран.

2. Рання проліферативна фаза (3–10 діб) – збільшення числа кубічних альвеолоцитів 2 типу, клітинна інфільтрація альвеолярних перетинок, вихід в порожнину альвеол фіброblastів, що синтезують колаген, організація гіалінових мембран.

3. Пізня проліферативна, або фіброзна, фаза (7–10 діб і більше) – фіброз гіалінових мембран і альвеолярної перетинки, фіброз альвеолярної протоки. Дрібні повітряні кісти в паренхімі легенів збільшуються, формується «стілнікова» легеня. Макроскопічно легені виглядають набряклими і важкими з ділянками крововиливів, ателектазів і ущільнень.

Який діагноз поставити хворій І.?

На жаль, можливість зробити прижиттєве виявлення вірусу грипу відсутня, втім епідеміологічні дані, результати обстеження (дифузне ураження легень), дані ЗАК (лейкопенія, відсутність запальних змін), рентгенологічні дані (двобічні, дрібновогнищеві частково зливні тіні) свідчать на користь Негоспітальної двобічної пневмонії тяжкого перебігу, вірусасоційованої (скоріш за все, вірусу грипу типу А(Н₁Н₁)pdm09), ускладненої ГРДС.

Наскільки розповсюджений вірус грипу типу А(Н₁Н₁)pdm09 в Україні?

Починаючи з жовтня 2015 року фахівцями вірусологічних лабораторій Держсанепідслужби України методом ПЦР досліджено 6936 зразків матеріалу від хворих на грип, із них у 2158 випадках виявився позитивний результат. У епідемії 2015–2016 рр. серед позитивних знахідок домінував штам вірусу грипу типу А(Н₁Н₁)pdm09, що виявлений у 77% форм захворювання і приблизно до 250–500 тисяч випадків смерті.

Наскільки небезпечним він є для людини?

З кінця вересня 2015 року, в Україні було зареєстровано 375 вірусологічно підтверджених летальних випадків від грипу, із них у 81,6% визначено вірус грипу типу A(H₁N₁)pdm09.

За якими клінічними ознаками можливо запідозрити вірус грипу типу A(H₁N₁)pdm09?

Клінічна картина грипу може істотно варіювати у залежності від віку хворих, стану імунної системи, супутніх захворювання, а також від серотипу вірусу. У таблиці 14 перераховані основні симптоми і синдроми пандемічного грипу A (H₁N₁)pdm09, що найбільш часто зустрічаються у госпіталізованих хворих (табл. 5).

Таблиця 5

Симптоми і синдроми пандемічного грипу A (H₁N₁)pdm09

Синдром	Симптоми
Інтоксикаційний	<ul style="list-style-type: none"> • підвищення температури тіла (82%) • болі в м'язах, ломота в суглобах (48%) • головний біль (47%)
Катарально-респіраторний	<ul style="list-style-type: none"> • кашель (98%) • задишка (51%) • біль в горлі (50%) • фарингіт (39%) • нежить (33%) • лихоманка в поєднанні з кашлем і трахеїтом (81%) • рентгенологічні знахідки: мультифокальні зміни (27%), уніфокальні зміни (18%), без патологічних змін (50%), плевральний випіт (4%)
Астено-вегетативний	<ul style="list-style-type: none"> • слабкість (59%)
Диспепсичний	<ul style="list-style-type: none"> • нудота, блювота (18%) • діарея (13%)

У більшості випадків грип протікає доброякісно протягом 2–5 днів, вихід сприятливий. Однак, за даними ВОЗ, у 10–30% госпіталізованих хворих можливий розвиток ускладнених форм грипу, що значно зменшує шанси хворого на успішний результат захворювання. Подібні ускладнені форми перебігу захворювання характеризуються рядом невідкладних станів, як правило, є результатом вкрай тяжкого, гіпертоксичного перебігу інфекції, а також переліком вторинних ускладнень.

Які особливості цього вірусу?

Даний збудник є вірусом змішаного (потрійного) походження, що містить в геномі гени вірусів свиней, птахів і людини. Відрізняючись високою контагіозністю та патогенністю, з березня 2009 року по січень 2010 року вірус поширився більш ніж в 210 країнах світу, визвавши пандемію грипу А(H₁N₁).

Чому вірус грипу типу А(H₁N₁)pdm09 особливо небезпечний?

Вхідними воротами для вірусу грипу є клітини миготливого епітелію верхніх дихальних шляхів (носа, трахеї, бронхів), що пояснюється наявністю на поверхні цих клітин великої кількості сіалових рецепторів (6' сіалілактозамін). Тропність вірусів грипу переважно до миготливого епітелію дихальних шляхів обумовлює локалізацію первинного вогнища інфекції та клінічну картину захворювання.

Вірусні білки обумовлюють весь функціональний потенціал мікроорганізму, активно втручаються в біохімічні процеси клітини і беруть участь в пригніченні імунної відповіді господаря (табл. 6).

Таблиця 6

Функції білків вірусу грипу А(H₁N₁)pdm09і фактори патогенності

Білок	Функції та фактори патогенності
HA	адсорбція, проникнення в клітину і роздягання вірусу
NA	інвазія в слизові оболонки дихальних шляхів і відділення віріонів від клітинних рецепторів з наступною дисемінацією; зміни в структурі NA сприяють виробленню резистентності до інгібіторів нейрамінідази
HA та NA	кооперативні особливості протеолізу і індукція цитокинового шторму, пряма токсичність HA, пов'язана з наявністю домену токсину скорпіона, модулюючого активність K ⁺ /Na ⁺ -іонних каналів, прояви нейровірулентності пандемічного вірусу
M2	дія на клітинні іонні канали, що призводить до розвитку набряку тканин легень
NS1	сприяє посиленню супресії імунної системи і противірусного захисту за рахунок антиінтерференової активності, здатний пригнічувати інтерферонову відповідь у вірусінікованих клітинах
NS1, NS2	протистояння системі інтерферону та імуносупресія, здатність вірусу індукувати індивідуальну реакцію на інфекцію в популяції молодих людей
PB1-F2	підсилює проапоптичну активність, фактор апоптозу макрофагів

Одним з провідних патологічних механізмів, що визначають ризик несприятливого перебігу грипу, є вірус-опосередкований цитоліз епітеліоцитів дихальних шляхів, особливо бронхіол і альвеолоцитів. Внаслідок цього виникає масивна ексудація багатомірною рідиною з мікросудин в інтерстицій, потім в альвеоли і бронхіоли, порушується продукція сурфактанта, формуються мікроателектази і внутрішньолегеві шунти. Таким є основний патогенез розвитку ГРДС, що обумовлює прогресуючу гіпоксемію з подальшим гіпоксичним пошкодженням головного мозку та інших систем.

Через декілька годин стан хворої – з негативною динамікою: рівень свідомості – кома, були судоми, позитивні менінгеальні симптоми, ЧД – 28–30 за 1 хвилину, сатурація – не вище 80% на лицьовій масці, температура – 39°C, АТ – 90/60 мм рт. ст, олігурія, хвора почала виділяти невелику кількість геморагічного пінястого мокротиння.

З чим пов'язано погіршення стану хворої?

Перш за все, на перший план виходить погіршення мозкової симптоматики на фоні геморагічного набряку легень.

З чим може бути це пов'язано?

Тяжкість хворої пов'язана з наявністю декількох ускладнень грипу.

1. Стани, патогенетично обумовлені дією вірусу грипу

- ***Вірусне ураження легень***

Стан обумовлено поширеним запальним процесом в нижніх відділах дихальних шляхів.

Клінічно проявляється (на тлі перебігу грипозної інфекції) дихальною недостатністю і можливим розвитком ГРДС.

- ***ГРДС***

Стан обумовлено пошкодженням капілярів альвеолярних перетинок, запальними змінами, розвитком інтерстиціального і альвеолярного набряку, наступним розвитком інтерстиціального фіброзу.

Клінічно проявляється розвитком токсичного геморагічного набряку легень, гострої прогресуючої дихальної недостатності.

- ***Токсичний геморагічний набряк легенів***

Клінічно проявляється (на тлі вираженої інтоксикації) задишкою, ціанозом, розладом дихання, появою домішки крові у мокротинні, розвитком гострої дихальної недостатності.

- ***Несправжній круп***

Стан обумовлено набряком голосових зв'язок, рефлекторним спазмом м'язів гортані.

Клінічно проявляється раптовою появою нападу задухи, супроводжуваним тривогою, тахікардією з наступним розвитком гострої дихальної недостатності.

- **Гостра дихальна недостатність (ДН)**

Стан обумовлено:

- у разі розвитку вірусної пневмонії: скороченням дихальної поверхні легенів, обструкцією бронхіального дерева;
- редукції функціонуючих ділянок легких (ателектаз, колапс);
- неповноцінності функцією дихальних м'язів;
- порушенням в системі сурфактанту;
- порушенням функції дихального центру або блокадою аферентних ланок регуляції дихальних м'язів;
- невідповідністю між вентиляцією і перфузією;
- ларингоспазмом.

Клінічно проявляється задишкою, акроціанозом, пітливістю, тахікардією,

порушенням ритму дихання і нервово-психічного статусу.

- **Гостра циркуляторна недостатність, інфекційно-токсичний шок (ІТШ)**

Стан обумовлено порушенням регуляції периферичного кровообігу, порушенням мікроциркуляції в життєво важливих органах, за рахунок дії вірусно-бактеріальних токсинів.

Клінічно проявляється зниженням артеріального тиску, тахікардією, гіпотермією, гіпоксією, порушеннями гемостазу, набряком головного мозку, поліорганною недостатністю.

- **Інфекційно-токсична енцефалопатія (ІТЕ)**

Стан обумовлено вираженими розладами гемо- та ліквородинаміки в головному мозку і підвищенням внутрішньочерепного тиску.

Клінічно проявляється сильним головним болем, блювотою, оглушенням, можливо психомоторним збудженням, розладом свідомості,

Стан небезпечний розвитком набряку головного мозку, розладів дихання, коми.

- **Набряк головного мозку**

Стан обумовлено гіпоксією мозкової тканини, гіперкапнією, метаболічним ацидозом, гіпертермією.

Клінічно проявляється сильним дифузною головним болем, запамороченням, нудотою, блювотою, наявністю менінгеальних знаків, застійними явищами в очному дні, втратою свідомості, судомами, брадикардією, олігопноєю з розвитком гострої дихальної недостатності.

- **Гостра імуносупресія (гостра імуносупресія вагітних)**

Стан обумовлено фізіологічною імуносупресією вагітних і дією імуносупресивної домену в структурі білків вірусу грипу.

- **Неврологічні ускладнення** (Менінгіт, енцефаліт, арахноїдит, енцефаломієліт, енцефаломієлополірадікулоневрит, моно- і поліневрити, син-

дром Гієна-Барре, радикуліти, неврити).

- **Синдром Рея**
- **Ускладнення з боку серцево-судинної системи (міокардит)**

2. Вторинні ускладнення грипу

- **Вторинна пневмонія**

Стан обумовлено приєднанням бактеріальної або грибової флори.

- **Септичний шок**

Стан обумовлено приєднанням бактеріальної або грибової флори.

- **Ускладнення з боку ЛОР-органів** (гайморити, отити, фронтити, синусити, тубоотити, лакуарна і фолікулярного ангіна).

- **Декомпенсація супутніх хронічних захворювань** (bronхіальна астма, ХОЗЛ, хронічна серцева недостатність, захворювання печінки і нирок).

Через тяжкість стану хвора була переведена на інвазивну ШВЛ, виділення взято на бактеріологічне дослідження. Через те, що вдома самостійно лікувалась цефтріаксоном, призначено левофлоксацин 500 мг/добу, симптоматичне лікування.

Втім, на другу добу стан – без динаміки, продовжується висока лихоманка.

Чи означає це, що треба змінити антибіотик?

Згідно результатам посіву вмісту трахео-бронхіального дерева (посів росту не дав) та відсутності запальних змін у повторних ЗАК, тяжкість стану хворої не обумовлена розповсюдженим бактеріальним процесом. Проте, більшість лікарів у таких ситуаціях, керуючись правилами зміни АБТ через 48 годин у тяжких хворих при її неефективності, проведуть заміну антибіотика.

При цьому високу інформативність має дослідження крові на ПКТ, низькі рівні якого свідчать про відсутність необхідності у масивній АБТ.

Хворій проведено дослідження крові на ПКТ, який виявився 0,48 нг/мл, що свідчить на користь вірусного ураження, втім, існує рекомендація використання антибіотиків після 5–6 доби від початку тяжкого грипу для профілактики бактеріальних ускладнень. Таким чином, у хворої відсутня необхідність додавання масивної АБТ, але левофлоксацин було залишено у дозі 750 мг/добу (хвора страждає на ожиріння II ст.).

Не дивлячись на інтенсивну терапію молоді жінки І., на превеликий жаль, померла на четверту добу лікування. При аналізі аутопсійного матеріалу легень та дихальних шляхів макроскопічними особливостями були набряк гортані та геморагічний трахеобронхіт; легені були важкі, набряклі, лакового вигляду, на поверхні – вишнево-синюшного кольору (рис. 12).

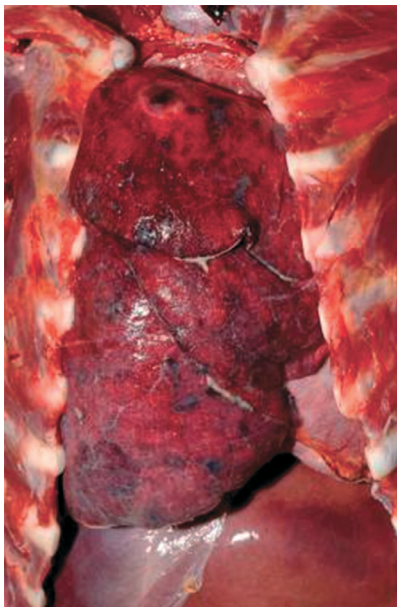


Рис. 12. Макропрепарат легені померлої І.

На зрізах на фоні гіперемії виявлялися підплевральні геморагічні інфаркти за наявності у судинах білястих та темно-червоних тромбів. Крім того, спостерігались діapedезні крововиливи в інші органи (головний мозок, вісцеральну та парієнтальну плевру, ендо- та епікард) одночасно з тромбоутворенням (мікроінфаркти нирок, селезінки). Мікроскопічними змінами були: виразна десквамація епітелію трахеї та крупних бронхів, вогнищеві некрози останнього зі слабкою лейкоцитарною інфільтрацією, наявність гіалінових мембран за контурами альвеол, наявність фібрину у просвіті альвеол, інтерстиціального запалення і внутрішньоальвеолярного набряку, мікротромбів у гілках легеневої артерії та вен. Такі патологічні зміни в тканині легень характеризують дифузне альвеолярне ураження.

При дослідженні слизових трехеї, бронхів та легень було виявлено РНК вірусу грипу А(Н1N1)-каліфорнійський методом ПЛР.

Аналіз випадку

Хвора молода жінка померла від важкого ускладнення грипу вірусу грипу А(Н1N1) – вірус-асоційованої пневмонії на фоні ГРДС та набряку головного мозку.

Згідно з результатами аналізу аутопсійного матеріалу померлої можливо припустити наявність вірусемії з ураженням не тільки органів дихання, але і інших органів та систем, що призвело до розвитку інфекційно-токсичного шоку, важливим проявом якого було дифузне альвеолярне ураження. Можливо також, що дифузне альвеолярне ураження у поєднанні з цитотоксичною дією на епітелій, трахею, бронхи, альвеоли, а також на ендотелій судин є основною ланкою в патогенезі цього вірусного ураження з подальшими розвитком шоку в результаті децентралізації кровообігу, скупчення крові в мікроциркуляторному руслі та розвитком дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. Тобто, при грипі може мати місце вірусемія з ураженням всіх органів та систем, що реалізується через дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (поєднання гіпер- та гіпокоагуляції), та призводить до виразної поліорганної недостатності, провідною ланкою якої є дихальна недостатність.

Клінічний Випадок 8. *Вдале лікування хворого з тяжкою негоспітальною пневмонією та підтвердженим вірусом грипу.*

Хворий чоловік Л. 45 років, був самостійно доставлений родичами у приймальне відділення з задихкою у спокої. Зі слів жінки, захворів зненацька після командировки, повернувшись з якої відчув різку слабкість, озноб, лому в тілі, біль у м'язах, лікувався народними заходами (чай з малиною, дихання над картоплею), вночі температура сягнула 39,8°C, задихка та слабкість значно посилілись, після епізоду носової кровотечі вирішили негайно звернутись за медичною допомогою.

Об'єктивно при надходженні:

- ЧД – 31 за 1 хвилину;
- АТ – 90/60 за 1 хвилину;
- SpO₂ – 78%;
- при аускультатії над легеньми – двобічні розсіяні незвучні хрипи;

В приймально-діагностичному відділенні зроблено рентгенологічне дослідження ОГП (рис. 13), на якому знайдено двобічні дифузні розсіяні, частково зливні тіні.

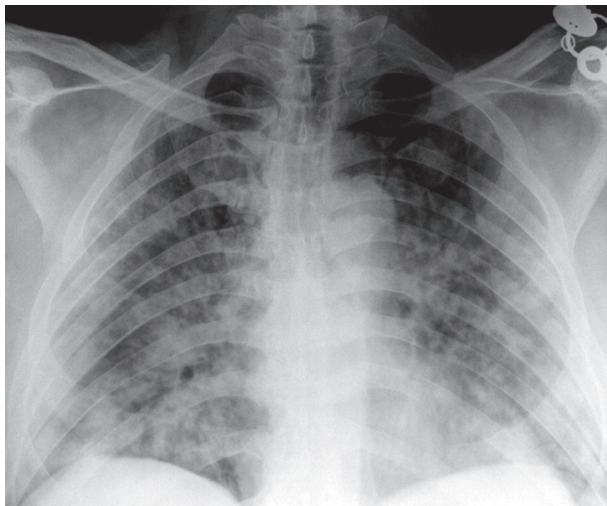


Рис. 13. Рентгенограма хворого Л. у прямій проекції

При дообстеженні:

- *ЗАК – лейкопенія, відсутні запальні зміни;*
- *Біохімічний аналіз крові – рівень ПКТ – 0,099 нг/мл, інші показники – без особливостей.*

Який діагноз найбільш імовірний?

Враховуючи початок захворювання (різка слабкість, гіперфебрильна температура, біль у м'язах, крововиливи), дані обстеження (переважання гострої дихальної недостатності над загально інтоксикаційним синдромом), рентгенологічні дані (дифузне, двобічне ураження) у хворого слід діагностувати Негоспітальну тяжку двобічну вірус-асоційовану пневмонію.

Як можна підтвердити грип?

Сьогодні існують декілька способів безпосередньої діагностики вірусу грипу.

1. ПЛР діагностика. В даний час, за рекомендацією ВОЗ, молекулярна діагностика є найкращим методом виявлення вірусів грипу. ПЛР має найбільшу чутливість в порівнянні з іншими відомими методами діагностики. Розроблено методики та алгоритми тестування, що дозволяють визначити тип вірусу грипу і розшифрувати належність вірусу грипу до різних субтипів (H1, H3, H1v, H5), а також провести диференціальну діагностику зі збудниками інших респіраторних інфекцій.

2. Вірусологічний метод. Використовують для ретроспективної діагностики грипу, ідентифікації циркулюючих штамів, виробництва вакцин.

3. Імунодіагностика. Рекомендується використання швидких методів детекції вірусних антигенів (імунохроматографічних, імуносенсорних, флуорометричних) у якості простих і зручних методів масової імунодіагностики, доступних широкій практиці. Виявлення антитіл в сироватці крові експрес-методом імуноферментного аналізу, для ретроспективної діагностики методом РПГА (парні сироватки). Серологічні методи залишаються актуальними в епідеміологічній практиці (моніторинг захворюваності, оцінка імуногенності вакцин, вивчення рівню природного популяційного імунітету).

Який механізм ураження легень у даного хворого?

Патогенетичні механізми розвитку гострої дихальної недостатності у хворих з тяжкою/ускладненою формою грипу можуть бути різні:

1. Розвиток ГРДС на тлі вірусопосередкованого цитолізу епітеліоцитів дихальних шляхів з подальшим розвитком вірусної або вторинної бактеріальної пневмонії (гостра ДН за гіпоксемічним типом);

2. Ураження центральної нервової системи (порушення мозкового кровообігу, набряк головного мозку) з порушенням функції дихального центру або блокадою аферентних ланок регуляції дихальних м'язів (гостра ДН за гіперкапічним типом);

3. Ларингоспазм (гостра ДН за гіперкапічним типом).

Як визначити цей механізм?

Слід зробити дослідження газового складу крові (парціальний тиск кисню (PO_2), вуглекислого газу (PCO_2), рН, вміст кисню (O_2 СТ), насичення киснем SaO_2 , HCO_3 концентрацію).

Хворому визначено газовий склад крові: рН=7,5, PCO_2 =39,9 мм рт. ст., PO_2 =52,2 мм рт. ст., HCO_3 =29,3 ммоль/л.

У хворого гіпоксемія на фоні гіперкапнії. Необхідна ШВЛ.

Який режим ШВЛ слід обрати?

Лікування хворих з тяжкою/ускладненою формою грипу має включати в себе поряд з противірусною і патогенетичною терапією також призначення адекватної респіраторної підтримки. Респіраторна підтримка проводиться трьома методами:

1. Інгаляції кисню

Показання: хворі з ускладненою формою грипу без виражених респіраторних порушень або з помірно вираженими респіраторними порушеннями.

Опис методу: кисень вдихають через маску або ж носовий катетер зі швидкістю 5–7 літрів за хвилину, при необхідності збільшуючи до 10 літрів на хвилину. Перед призначенням інгаляції визначають SpO_2 і в подальшому через 10–15 хвилин повторно проводять вимірювання.

Позитивний терапевтичний ефект проявляється в підвищенні SpO_2 на 2 і більше відсотків (PaO_2 більше 60 мм рт. ст., SpO_2 вище 92%).

2. Неінвазивна вентиляція легень

Показання:

- тахіпное (більше 25 рухів в хвилину) – не зникає після зниження температури тіла;

- $PaO_2 < 60$ мм рт.ст. або $PaO_2/FiO_2 < 300$;
- $PaCO_2 > 45$ мм рт.ст.;
- $pH < 7,35$;
- $Vt < 4$ мл/кг (дихальний об'єм (мл)/маса тіла (кг) хворого);
- $SpO_2 < 92\%$;

Абсолютні протипоказання:

- відсутність повної кооперації з хворим (виражена енцефалопатія, відсутність свідомості);

- аномалії і деформації лицьового скелета, що перешкоджають накладенню маски.

Опис методу: неінвазивна масочна вентиляція легень, як правило, проводиться в тригерних допоміжних режимах, більшість з яких (в тій чи іншій формі) реалізовано на багатьох сучасних апаратах ШВЛ: Biphasic Positive Airway Pressure (BiPAP), Pressure Support Ventilation (PSV), Proportional Assist Ventilation (PAV), Continuous Positive Airway Pressure (CPAP).

Рекомендується поєднання неінвазивної вентиляції легень з призначенням лікарських засобів через небулайзер. До таких лікарських засобів можна віднести теплий фізіологічний розчин, ацетилцистеїн, сальбутамол.

3. Штучна вентиляція легень

Показання:

- неефективність проведення неінвазивної вентиляції легень;
- неможливість проведення неінвазивної вентиляції легень (зупинка дихання, порушення свідомості, психіки хворого);

- наростаюча задишка, прискорене дихання (більше 35 рухів в хвилину) – не зникає після зниження температури тіла;

- $PaO_2 < 60$ мм рт.ст. або $PaO_2/FiO_2 < 200$;
- $PaCO_2 > 60$ мм рт. ст.;
- $pH < 7,25$;
- $Vt < 4$ мл/кг (дихальний об'єм (мл)/маса тіла (кг) хворого);
- $SpO_2 < 92\%$;

Рекомендовані особливості проведення ШВЛ:

- положення хворого – з піднятим головним кінцем ліжка на 30°;
- подовження фази вдиху;
- інспіраторна пауза («плато») не менш 15% від тривалості вдиху;
- рівень РЕЕР регулюється за величиною SpO_2 (мінімально достатньо – 93%) і параметрами гемодинаміки.

- якщо, не дивлячись на проведені заходи, SpO_2 нижче 93%, необхідне застосування збільшеного FiO_2 (до 0,6);
- якщо гіпоксемія не піддається усуненню традиційними і спеціальними методами ШВЛ, доцільно використання пронального положення (прон-позиція) (до 12 год/добу);

Рекомендовані значення аналізованих параметрів:

- PaO_2 (> 60 мм рт. ст.);
- $PaCO_2$ (35–45 мм рт. ст.);
- SpO_2 (> 93%);
- рН (> 7,25);
- PvO_2 (> 30 мм рт. ст.);

Хворий був переведений на неінвазивну вентиляцію з постійною корекцією режимів під контролем газового складу крові, проводилась корекція гемодинамічних розладів, симптоматичне лікування, АБТ включала лише левофлоксацин 500 мг/добу.

Чи потрібні хворому противірусні препарати та які?

Аналіз практики лікування сучасного грипу свідчить про превалювання в терапії грипу симптоматичних препаратів через різні причини, як з боку суспільства, так і з боку медичних працівників, котрі зберігають перевагу тільки до симптоматичних засобів лікування грипу, не усвідомлюючи небезпеку нехтування противірусними і патогенетичними препаратами.

Особливу увагу до пацієнтів з грипом необхідно приділити в перші 4–6 днів захворювання. Навіть при звичайних симптомах грипу необхідно одноразове призначення противірусної терапії, протизапальних і жарознижуючих засобів.

Головними завданнями стартової терапії є:

- блокада реплікації вірусу до початку генералізації інфекційного процесу і розвитку стійкої віремії, зниження ймовірності дисемінації вірусної інфекції;
- придушення розвитку «цитокінового шторму», зупинка прозапальної відповіді, обмеження вогнища інфекції;
- зменшення продукції активних радикалів кисню, що сприяють мінливості вірусу і прояву його патогенності.

Суворе дотримання правил призначення стартової терапії дозволяє попередити розвиток ускладнень грипозної інфекції.

Основними пріоритетами стартової терапії є:

- як можна більш раннє призначення етіотропних препаратів з доведеною противірусною активністю (з урахуванням резистентності циркулюючих штамів вірусу);
- призначення протизапальних препаратів (інгібіторів ЦОГ-2, антигістамінних препаратів)

- дезінтоксикаційна терапія, призначення антиоксидантів.
- своєчасне призначення антибіотиків. У разі поєднання грипозної інфекції з синуситом та ангіною (також при високій частоті цих захворювань в анамнезі) антибіотики призначають в рамках стартової терапії.

У ранні терміни захворювання терапія повинна бути спрямована на обмеження поширення вірусу і знищення інфікованих клітин. У більш пізні періоди використовувати препарати, що сприяють активації апоптозу клітин (препарати інтерферону і його індуктори) не рекомендується і більш того може тільки погіршити перебіг захворювання. Залежно від клінічної форми захворювання інфекційний процес триває від 5 до 14 днів і його можна умовно розділити на наступні періоди: в перші 3 доби відбувається розвиток первинних симптомів захворювання, 3–6 добу – період гострої фази, 6–14 добу – період ускладнень або реконвалесценції. Критичною стадією захворювання є період від 6 до 12 діб. У цей період можливий перехід від тяжкої клінічної форми грипу до гіпертоксичної та ускладненої.

Які особливості слід враховувати при призначенні протівірусних препаратів?

1. Висока частота резистентності сучасних пандемічних вірусів грипу A(N₁N₁) до ремантадину і ремантадин-містних препаратів.

2. Інгібітори нейрамінідази: інгаляційний препарат Реленза (Занамівір), пероральний препарат Таміфлю (озельтамівір) високоефективні при призначенні їх в перші 36 годин захворювання.

3. Препарат Арбідол має широкий спектр протівірусної дії, в тому числі щодо озельтамівір- і занамівір-стійких штамів вірусу грипу, має низьку токсичність, сумісний з іншими протівірусними препаратами та антибіотиками.

4. Препарат Інгавірін крім неспецифічної протівірусної дії володіє також і вираженим протизапальним ефектом.

5. Препарати інтерферонів альфа і гамма при інтраназальному застосуванні (Грипферон) високоефективні в перші 3 дні захворювання і сприяють локалізації процесу в верхніх дихальних шляхах, в гострій стадії процесу – знижують виділення і поширення вірусу в нижніх відділах легких, що полегшує перебіг захворювання і знижує ймовірність розвитку ускладнень.

6. Індуктори інтерферону (Циклоферон, Аміксин) поєднують в собі ряд позитивних якостей: широкий спектр специфічної активності, достатня тривалість протівірусної дії, високий терапевтичний індекс, здатність опосередковано пригнічувати вірусну репродукцію. З огляду на більш низьку токсичність і високу біодоступність препаратом вибору з цієї групи лікарських засобів є Циклоферон, призначення якого доцільно в період реконвалесценції

7. Використання високоефективного інгібітору протеолізу препарату Аерус (Апротін), а також інгібіторів протеаз (контрикал, Е-амінокапронова

кислота) в поєднанні з Арбідолом або інгібіторами нейрамінідази може істотно підвищити ефективність лікування при тяжких формах грипозної інфекції.

Враховуючи, що хворий звернувся тільки на другу добу захворювання, йому був призначений препарат таміфлю.

Через 2 дні стан хворого поліпшився, самостійно утримує тиск, сатурація – стійко вище 95%, зменшилась кількість хрипів над легенями, рентген картина – з позитивною динамікою. Стало питання про переведення хворого на самостійне дихання.

Як «зняти» хворого зі ШВЛ?

Поступове зменшення рівня респіраторної підтримки проводиться за допомогою режимів допоміжної вентиляції. Переведення хворого на самостійне дихання може займати більше 40% загального часу знаходження пацієнта на ШВЛ, тому роль правильної тактики проведення цього етапу надзвичайно висока.

Безумовні критерії можливості припинення респіраторної підтримки:

- чітка позитивна динаміка основного захворювання;
- спонтанна дихальна активність;
- достатній м'язовий тонус.

Додаткові критерії можливості припинення респіраторної підтримки:

- відсутність або значний регрес запальних змін в легенях;
- відсутність ознак синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ);
- стабільна гемодинаміка, ЧСС <120 за хвилину;
- адекватний діурез;
- компенсовані зрушення гемостазу;
- при FiO_2 не більше 0,3 протягом доби SpO_2 сатурація не нижче 90%, PaO_2 не нижче 80 мм рт.ст. ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ не менше 250);
- відновлення кашльового рефлексу і кашльового поштовху;

Перед ініціацією переведення хворого на спонтанне дихання, перш за все, поетапно слід зменшити агресивність застосовуваної ШВЛ.

Хворий Л. успішно був переведений до терапевтичного відділення рекомендаціями щодо профілактики подібних станів.

Яка профілактика вірус-асоційованих пневмоній?

Існує неспецифічна та специфічна профілактика грипу.

Спеціальні засоби **неспецифічної профілактики** можна розділити на чотири групи:

1) специфічні противірусні препарати – застосовуються з метою впливу на вірус в умовах розпочатої епідемії або спалаху(Арбідол);

- 2) препарати інтерферонів (інтерферон-альфа, інтерферон-гамма);
- 3) індуктори інтерферону (меглюмін акрідонацетат, кагоцел);
- 4) імуностимулюючі засоби: рослинного (иммунал, ехінацея), тваринного (тімоген) походження, синтетичного походження (левамізол, лікопид, поліоксидоній).

Специфічна профілактика – вакцинація проти грипу є найбільш ефективним засобом захисту сприйнятливих людей, сприяє зниженню циркуляції вірусів грипу серед населення, що дозволяє рекомендувати її для широких верств населення. У строго контрольованих епідеміологічних спостереженнях показано, що імунізація сучасними вакцинами є єдиним науково обґрунтованим ефективним способом масової профілактики грипу. Встановлено, що при своєчасній вакцинації можна запобігти захворюванню на грип у 80–90% дітей і дорослих та значно скоротити летальність.

Ключові моменти

Летальність хворих на тяжку пневмонію на пряму залежить від занадто пізнього звернення, відсутності профілактичних щеплень.

Не залежно від віку, полу, наявності супутньої патології під час епідемії грипу слід з особливою настороженістю ставитись до хворих на пневмонію, приділяючи особливу увагу ранній та адекватній кисневій терапії.

Ключовим моментом під час лікування вірус-асоційованих тяжких НП є рання, достатня та адекватна киснева терапія з постійним моніторингом її ефективності та своєчасною корекцією.

Розділ 6.

ОСОБЛИВОСТІ ПНЕВМОНІ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ

За даними UNAIDS (від англ. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS – Об'єднана програма Організації Об'єднаних Націй з ВІЛ/СНІДу (ЮНЕЙДС) у 2011 році було 34 200 000 людей, що живуть з ВІЛ, при цьому з 2001 року ця цифра зросла на 5,1 млн. Серед них зафіксовано 2 500 000 нових випадків інфікування, що виявилось на 22% менше за даним показником порівняно з 2001 роком. 1 700 000 осіб померли від СНІДу в 2011 році, що також було на 11% менше в порівнянні з 2001 роком [8, 22].

Проте, слід визнати, що це тільки офіційні дані, і вони приховують всю масштабність проблеми. Як і раніше спостерігається різноманітність за показниками між країнами і в групах ризику. Найбільша кількість випадків продовжує спостерігатись в Чорній Африці, потім Східній Європі і країнах Карибського басейна. На першому місці серед груп ризику зараз знаходяться чоловіки, які мають гомосексуальні контакти, працівники секс-послуг, ін'єкційні наркомани, водії вантажівок і військові [1].

Україна залишається лідером в Європі за масштабами поширення ВІЛ-інфекції. За оцінками експертів UNAIDS, в Україні з ВІЛ-інфекцією живе до 270 тисяч чоловік. І тільки кожен другий знає про свій діагноз. У 2012 році вперше в історії України епідемія ВІЛ/СНІДу сповільнилася – за даними офіційної статистики у 2012 році темпи поширення ВІЛ-інфекції (кількість нових випадків ВІЛ) виявилися нижчими, ніж у 2011 році. Це стало результатом дії національних програм по роботі з уразливими групами і масштабних інформаційних кампаній з профілактики ВІЛ/СНІДу.

У 2013–2014 роках через скорочення програм по боротьбі зі СНІДом темпи епідемії знову почали зростати. Незважаючи на те, що в 2014 році через брак інформаційних даних з деяких регіонів нашої країни немає офіційної статистики, які можливо було порівняти із даними 2013 року, можна стверджувати, що епідемія ВІЛ/СНІДу знову набирає оберти. За десять місяців 2015 в Україні за даними Українського центру контролю за соціально небезпечними захворюваннями МОЗ України було зареєстровано 12 222 нових випадків ВІЛ-інфекції. Всього с 1987 року в Україні офіційно зареєстровано 277 481 нових випадків ВІЛ-інфекції. З 1987 року від СНІДу в Україні померло 37 583 осіб (жовтень 2015 р.).

Величезний прогрес був досягнутий протягом останнього десятиліття не тільки в сфері профілактичних заходів, але і в лікуванні ВІЛ-інфекції. 25 нових антиретровірусних препаратів були ліцензовані для лікування ВІЛ-інфекції і, завдяки міжнародної фінансової допомоги і зниження ціни, ці препарати тепер доступні в країнах з низьким і середнім рівнем доходу. Більше 8 мільйонів осіб в даний час отримують терапію в країнах з низь-

ким і середнім рівнем доходів, і, як наслідок, показники смертності в деяких з найбільш постраждалих країн почали знижуватися.

Після скорочення смертності в США і Європі в кінці дев'яностих середня тривалість життя ВІЛ-інфікованої людини, яка отримує лікування, наближається до деяких неінфікованих, хоча побічні ефекти лікування істотно знижують якість життя і впливають на працездатність.

Тим не менш, прогрес, досягнутий у лікуванні СНІДу, привів до нового витка безпечності, особливо в західних столицях. Важливі застережні заходи забуваються, і спостерігається зростання нових інфекцій протягом останніх років.

Легеневі прояви, як і завжди, є основними ускладненнями СНІДу та найбільш небезпечними для життя станами. Паралельно з прогресом в лікуванні ВІЛ-інфекції загалом, нові діагностичні та терапевтичні можливості недавно були розроблені для різних легеневих ВІЛ-асоційованих ускладнень.

Легені є найбільш частою локалізацією інфекції при ВІЛ-інфекції. Легеневі інфекції залишаються однією з найбільш важливих причин, як захворюваності, так і смертності цієї категорії осіб. Загальновизнаним є той факт, що внаслідок досягнень у лікуванні пацієнтів, інфікованих ВІЛ, епідеміологія ВІЛ-асоційованої легеневої інфекції змінилася. Однак, такі респіраторні інфекції як туберкульоз, пневмоцистна пневмонія і НП, як і раніше, стоять на першому місці серед загальних причин смерті ВІЛ-інфікованих. З появою котримоксазола і впровадження його в схеми лікування ВІЛ кількість випадків і летальність від пневмоцистної пневмонії значно знизилася у порівнянні з показниками двадцятирічної давності. Кількість випадків туберкульозу також знизилась у розвинених країнах. Таким чином, бактеріальна пневмонія є найбільш поширеною респіраторною інфекцією в цих регіонах. Тим не менш, у багатьох країнах світу, у тому числі на південь від Сахари, туберкульоз, поряд з НП, залишаються найбільш поширеною респіраторною інфекцією у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Клінічний випадок 9. *Медична сестра з частими респіраторними захворюваннями*

До пульмонолога звернулась жінка С. 35 років, котра працює медичною сестрою зі скаргами на кашель, фебрилітет, дуже різку слабкість, задишку при невеликому фізичному навантаженні, схуднення на 8 кг за останні півроку. З її слів, хворіє вже близько півроку, коли все почалося з ГРВІ, потім перенесла підряд ларингіт, трахеїт, отит, лікувалась кожен раз антибіотиками. Протягом трьох тижнів до надходження лікувалась амбулаторно і стаціонарно з приводу пневмококової пневмонії (цефтріаксон,

цефрінол, азітроміцин); задишка наростала, кашель не зникав; повторна рентгенкартина з негативною динамікою; виписана під нагляд пульмонолога. Близько тижня тому почала сильно кашляти, відчувала біль у грудях при кашлі, знову піднялась температура. Враховуючи те, що вона прийняла забагато антибіотиків за останній час, жінка звернулась до пульмонолога. Курить 10 років, має доньку, супутню патологію заперечує.

Об'єктивно:

- ЧД – 23 за 1 хвилину;
- температура 37,7°C;
- SpO₂ – 94 %;
- при перкусії – притуплення легеневого звуку нижче кута лопатки з обох боків; там же при аускультії легень – крепітуючі хрипи з обох боків;

Який діагноз напевно має хвора?

Найімовірніше хвора переносить двобічну негоспітальну пневмонію.

Як підтвердити діагноз?

Слід зробити рентген ОГП у двох проекціях, загальний аналіз крові та мокротиння. Враховуючи повторні інфекції дихальних шляхів слід зробити бактеріологічний посів мокротиння.

При рентген обстеженні ОГП виявлено двобічну інфільтрацію (рис. 14), у ЗАК – ознаки запалення, привертає увагу низька кількість лімфоцитів. Аналіз харкотиння хвора не здала через труднощі з відхаркуванням. Лікарем було поставлено діагноз Негоспітальна пневмонія III клінічна група; її було госпіталізовано, призначено левофлоксацин парентерально.

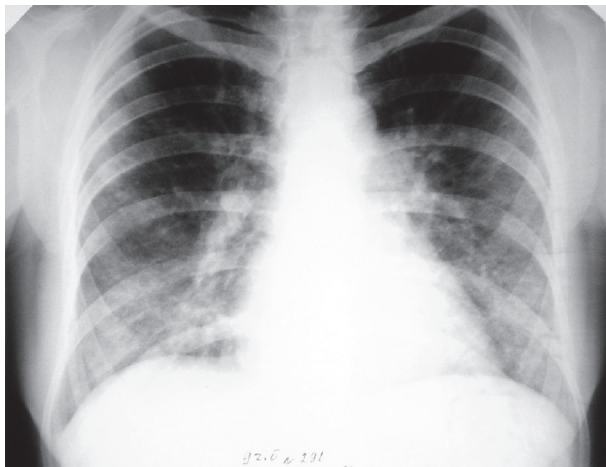


Рис. 14. Рентген ОГК в прямій проекції хворої С.

Втім, наступного дня стан хворої погіршується, скарги на виражену задишку, серцебиття, почуття нестачі повітря, загальну слабкість. Об'єктивно:

- температура тіла – 39°C;
- АТ – 90/60 мм рт. ст.
- ЧД – 30 за 1 хвилину;
- SpO₂ – 92%;
- аускультативно – збільшення кількості крепітуючих хрипів, збільшення розмірів печінки та селезінки, пожовтіння шкіри, олігурія.

Що робити в таких ситуаціях?

Спочатку треба забезпечити життєво необхідні функції хворій – стабілізувати тиск та діурез, налагодити постачання кисню, потім провести дообтеження, щоб виявити причину такої тяжкої пневмонії з можливим септичним розповсюдженням у молодій жінки без супутньої патології.

Хвору було переведено до ВІТ, налагоджено подачу кисню через лицьову маску, стабілізовано тиск, діурез та сатурацію на рівні 95–96%. Хворій було проведено дослідження мокротиння експрес-методом ПЛР на респіраторну групу патогенів, визначено ДНК S.pneumoniae. Взято кров на стерильність (в роботі), запропоновано підписати згоду на дослідження крові на ВІЛ, втім хвора відмовилась, посилаючись на те, що кожен рік проходить дослідження на роботі.

Тоді було визначено кількість імунних показників: CD4, CD8 та хелперно-цитотоксичне співвідношення. Виявилось, що кількість CD4 була 120 клітин × мкг⁻¹, що відповідає виразному імунodefіциту.

До АБТ додали меронем по 1 г тричі на день.

На наступну добу стан хворої стабілізувався, температура знизилась, гемодинаміка та сатурація стабільні, діурез достатній.

Під час відвертої бесіди мати хворої зізналася, що жінка С. вже 9 місяців знає про наявність ВІЛ у себе, втім не стає на облік та не отримує антиретровірусну терапію (АРТ) через страх втратити роботу.

Чи потрібно змінювати терапію хворій?

Ні, хвора переносить бактеріальну пневмонію на фоні ВІЛ-інфекції. Призначена АБТ є ефективною. Слід викликати лікаря-інфекціоніста (або лікаря «кабінету довіри»), поставити хвору на облік для призначення АРТ-терапії в перспективі після стабілізації кількості CD4.

Які наслідки перенесеної бактеріальної пневмонії у ВІЛ-інфікованих?

Важливим аспектом бактеріальної НП є те, що вона може прискорити прогресування ВІЛ, тобто слугувати незалежним чинником ризику для прогресивної імуносупресії і смертності серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Який ризик захворіти на пневмонію у пацієнтів з ВІЛ?

Бактеріальна пневмонія була чітко визнана в якості основної причини ІНДП у ВІЛ-інфікованих осіб, незалежно від їх ступеня імуносупресії, хоча існує зворотна кореляція між кількістю CD4 клітин і ризиком пневмонії. Найбільший ризик спостерігається при зниженні CD4 менш ніж 200 клітин \times мкл⁻¹. І цей ризик підвищується не тільки через саму ВІЛ-інфекцію. У даних осіб особливо часто спостерігається внутрішньовенне вживання наркотиків, куріння і зловживання алкоголем. Ці дані продемонструвало багато досліджень, результати яких свідчать про стійке підвищення захворюваності на пневмонію тільки у конкретних ВІЛ-інфікованих пацієнтів високого ризику. Наприклад, в одному дослідженні серед 885 ВІЛ-інфікованих жінок був зареєстрований рівень бактеріальної пневмонії 8,5 випадків на 100 людино-років у порівнянні з 0,7 випадків на 100 людино-років у ВІЛ-неінфікованих жінок. Незважаючи на те, що профілактичне використання котримоксазола й АРТ знижувало цей ризик, куріння подвоювало ризик захворюваності, тяжкого перебігу НП і прискорювало прогресування ВІЛ аж до смертельного результату.

Чому саме інфекції дихальний шляхів є найчастішою ВІЛ-асоційованою дисфункцією?

Верхні і нижні дихальні шляхи дуже добре оснащені різними як вродженими, так і адаптивними способами захисту, які ефективно борються проти респіраторних патогенів. При ВІЛ-інфекції відбувається прогресивне виснаження лімфоцитів CD4+ Т-хелперів (Th). Дана імунна дисфункція характеризується не тільки серйозним порушенням Т-хелпер-залежного вироблення специфічних антитіл, але також Т-хелпер-індукованих імунних реакцій за участю Th1 і Th17 клітин, які сприяють активації моноцитів, макрофагів і нейтрофілів. Наслідком цього є помітне збільшення сприйнятливості до розвитку бактеріальної пневмонії, яка, у разі пневмококової пневмонії, зокрема, посилюється курінням та інфікуванням вірусу грипу, обидва з яких провокують легеневу дисфункцію через імунну систему. Недостатність антитіл-стимулюючої нейтралізації антифагоцитарного полісахариду капсули пневмокока, а також неефективних антитіло- і клітинно-опосередкованих імунних відповідей на пневмококові білкові фактори вірулентності лежать в основі сприйнятливості ВІЛ-інфікованих до цього небезпечного бактеріального патогену.

Які саме фактори ризику НП?

Серед факторів ризику НП у ВІЛ-інфікованих осіб найбільш значущими показали себе:

- генетичні фактори;
- внутрішньовенне вживання наркотиків;

- раса;
- куріння;
- низький соціально-економічний статус;
- супутні хвороби;
- низька маса тіла;
- нейтропенія;
- літній вік;
- спленектомія;
- ВІЛ-інфекція сама по собі;
- пневмонії в анамнезі;
- ступінь імуносупресії, число клітин CD4;
- зниження функціональної активності за шкалою Карновського;
- вірусне навантаження;
- АРТ.

Іноді рівень CD8 Т-клітин менше 400 клітин×мкл¹ також може бути пов'язаний з підвищеним ризиком пневмонії та смертності у ВІЛ-інфікованих жінок. Крім того, у пацієнтів, що знаходяться на комбінованій АРТ, зареєстровано, що підвищення рівнів маркерів системного запалення пов'язано з підвищеним ризиком бактеріальної пневмонії. Серед коморбідних станів найбільш вагомими факторами, що вказують на бактеріальну НП у ВІЛ-інфікованих осіб були серцево-судинні захворювання, хвороби нирок, органів дихання і цироз печінки. Щоденне тютюнопаління показало ослаблення імунної та вірусологічної відповіді на АРТ на 40%, а також сприяло приєднанню пневмоцистної пневмонії та туберкульозу. Тоді як припинення паління істотно знижувало ризик появи НП.

Чи всім хворим на пневмонію при ВІЛ потрібна масивна АБТ та яка етіологія НП у ВІЛ-інфікованих пацієнтів?

Бактеріальна НП зустрічається частіше серед ВІЛ-інфікованих осіб, тоді як спектр патогенів, загалом, не сильно відрізняється від пацієнтів без ВІЛ. Конкретний етіологічний збудник діагностується в середньому приблизно в 35% випадків (від 21% до 55% за даними різних авторів).

***S. pneumoniae* (пневмокок)**

Як і серед ВІЛ-неінфікованих осіб, найбільш поширеним бактеріальним збудником за наявності ВІЛ є пневмокок, який припадає приблизно на 20% випадків бактеріальних пневмоній в цілому. Важливі особливості пневмокової НП у ВІЛ-інфікованих осіб включають в себе високу швидкість бактеріємії і рецидивуючі інфекції. В одному дослідженні ВІЛ-інфікованих пацієнтів з НП, бактеріємія була присутня в 24% випадків; при цьому фактором ризику була відсутність АРТ. Очевидно, слід визнати, що тест на ВІЛ повинен входити в обов'язковий перелік обстеження при випадках пневмокової бактеріємії і рецидивуючої пневмокової інфекції. Зрозумілим є

той факт, що смертність у вищеписаних випадках інвазивного пневмококового захворювання з бактеріемією набагато вище.

Завдяки вдосконаленню в цілому ведення пацієнтів з ВІЛ, останнім часом спостерігаються літературні дебати про частоту інвазивного пневмококового захворювання в таких випадках. Деякі дослідження свідчать про істотне зниження рівня захворюваності з використанням АРТ і пневмококової вакцини, хоча фактори ризику, а також результат пневмококової бактеріемії залишаються аналогічними для ВІЛ-неінфікованих осіб. Тим не менше, інші дослідження, в тому числі одне з Південної Африки, зафіксувало високий і прогресуючий рівень інвазивних пневмококових захворювань, незважаючи на стабільний показник поширеності ВІЛ-інфекції та послідовне впровадження АРТ. Ряд інших досліджень також задокументували високі темпи поширеності інвазивних пневмококових захворювань незважаючи на широке впровадження АРТ. Передбачається, що ризик інвазивного пневмококового захворювання у ВІЛ-інфікованих осіб в 30–100 разів більше, ніж у неінфікованих. Ще одне дослідження, яке підтверджує високий рівень інвазивного пневмококового захворювання у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, незважаючи на широке використання АРТ і пневмококової вакцинації, також продемонструвало високий рівень захворюваності та смертності у цієї категорії осіб. Було висловлено припущення, що широке використання пневмококових кон'югованих вакцин у ВІЛ-позитивних пацієнтів, слід розглядати в якості потенційної стратегії скорочення інвазивних пневмококових захворювань серед них.

У разі ВІЛ-інфікування клінічно не завжди легко відрізнити різні мікробні збудники НП. Саме цьому присвячені ряд останніх досліджень в області респіраторних інфекцій у ВІЛ-інфікованих. В одному проспективному дослідженні, в якому брало участь 331 ВІЛ-інфікованих дорослих з НП, було доведено, що пневмокок є найбільш поширеним збудником в групі пацієнтів з кількістю CD4 клітин більше, ніж 200 клітин \times мкг⁻¹, у той час як пневмоцистна пневмонія була найбільш поширеним – в групі пацієнтів з кількістю клітин CD4 нижче за 200 клітин \times мкг⁻¹. Прогностично значущими факторами для бактеріальної НП було: гострий початок (симптоми розвинулись протягом 5 днів або менше), рівень СРП – 22 мг/л або більше, ко-інфекція вірусом гепатиту С.

Інші дослідження доводять, що рівні СРП і ПКТ значно вище у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з пневмококовою НП, що відіграє важливу роль при проведенні диференціальної діагностики з туберкульозом та пневмоцистною пневмонією.

Важливі спостереження у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з пневмококовою НП свідчать також про значне зниження числа лімфоцитів CD4 під час гострої фази пневмококової НП (у хворих, які не перебувають на АРТ) з подальшим збільшенням рівня у разі успішного лікування пневмококової

інфекції. Інші дослідники визнають, що саме по собі збільшення пневмококового бактеріального навантаження, яке визначається шляхом вимірювання кількісної ПЛР в реальному часі (при виявленні пневмококової *lytA*), пов'язано з більш тяжкими наслідками і підвищеним ризиком смерті.

***H. influenzae* (гемофільна паличка)**

Гемофільна паличка, яка вважається другою найбільш поширеною причиною НП у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, як правило, становить до 10–15% серед виявлених бактеріальних збудників. У деяких дослідженнях, сама по собі ВІЛ-інфекція є найбільш поширеним фактором ризику для інфікування *H. influenzae*. Характерні особливості *H. influenzae* включають в себе:

- здатність викликати інфекцію у хворих з вираженою імуносупресією;
- підгострий перебіг в 30% випадків;
- здатність періодично викликати дифузні інтерстиціальні легеневі інфільтрати, подібні до пневмоцистної пневмонії;
- низький рівень смертності, аналогічній загальній популяції, і низьку схильність до рецидиву.

***S. aureus* (стафілокок)**

Даний збудник є третьою найбільш поширеною причиною бактеріальної НП. Значущими незалежними факторами ризику для цієї інфекції є внутрішньовенне вживання наркотиків і пневмоцистна пневмонія в анамнезі. Одне недавнє дослідження документально підтверджує, що ОГП при даному збуднику найчастіше демонструє лобарну пневмонію, переважно в нижніх долях (в 78% випадків), плевральний випіт (у 30% випадків), і, незважаючи на позитивну відповідь на АБТ (у 79% випадків), рецидив стався в 26% випадків і смерть у 21% випадків.

Крім того, ВІЛ-інфіковані пацієнти, як виявилось, мають підвищений ризик метицилін-резистентного *S. aureus*, деякі з яких проявляють себе у якості збудників НП. Зареєстровано випадок MRSA, який продукує лейкоцидин Пантона-Валентина у ВІЛ-2-інфікованого пацієнта.

Грамнегативні патогени

Більш ранні дослідження показали, що інфікування *P. aeruginosa* відбувається досить часто у пацієнтів з ВІЛ, переважно при вираженій імуносупресії. Однак, згідно сучасним уявленням, ці інфекції зустрічаються набагато рідше в епоху АРТ [16]. ВІЛ-інфіковані пацієнти з синьогнійною пневмонією, як правило, мають більш низьке число лейкоцитів і число лімфоцитів CD4 і набагато частіше асоціюються з бактеріемією і летальним результатом. Клебсіельні пневмонії також були описані у пацієнтів з прогресуючим перебігом ВІЛ.

L. pneumophila

Хвороба легіонерів зустрічається частіше у пацієнтів з деякою імуносупресією, але вона вкрай рідко реєструється у ВІЛ-інфікованих, що взагалі

викликає сумнів, чи може ВІЛ-інфекція бути чинником ризику легіонельозної пневмонії.

Тим не менш, деякі дослідження показали, що ця інфекція зустрічається в 40 разів частіше у ВІЛ-інфікованих пацієнтів порівняно із загальною популяцією. У ВІЛ-інфікованих осіб вона протікає більш тяжко, з блискавичним розвитком дихальної недостатності і характеризується вкрай високою смертністю. В одному дослідженні було проведено порівняння епідеміології, клінічної картини та результатів пацієнтів з НП пневмококової і легіонельозної етіології. При цьому виявилось, що для останньої було більш характерним наявність досить високого середнього рівня клітин CD4, відсутність вірусного навантаження і проведення АРТ; вона характеризувалася більш тяжкими симптомами, двобічним поширеним ураження легень, частими тяжкими позалегеневими ускладненнями, вираженою дихальною недостатністю, потребою в механічній вентиляції і високим ризиком смерті.

Тоді як результати одного китайського дослідження припустили, що легіонельозна інфекція рідко зустрічається у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, базуючись на результатах проведення тестів ПЛР-діагностики у хворих з НП.

***Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*)**

У літературі описано відносно небагато випадків ПН, викликаной *M. catarrhalis* у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Є тільки припущення окремих авторів, що така пневмонія може бути пов'язана зі значною смертністю, особливо при низькому рівні лімфоцитів CD4 або супутніх захворюваннях легенів.

Чи відрізняється клінічна картина бактеріальної пневмонії у ВІЛ-інфікованих?

У більшості пацієнтів, клінічні прояви бактеріальної НП у ВІЛ-інфікованих пацієнтів дуже схожі на випадки у ВІЛ-неінфікованих осіб: симптоми лихоманки, кашель з продукцією харкотиння, біль в грудній клітці і задишка. Однак є кілька досліджень, які всебічно вивчили це питання і продемонстрували відмінності:

- пацієнти з пневмококової пневмонією на фоні ВІЛ більш молоді і мають більшу кількість і виразність клінічних симптомів, особливо серед пацієнтів з більш низькою кількістю CD4 клітин (у тому числі біль у грудях, кашель, виділення мокротиння, кровохаркання, діарея, блювота і головний біль);
- серед ВІЛ-інфікованих вищий відсоток бактеріємії, незвичайних рентгенологічних змін, у тому числі частий плевральний випіт, і висока частота умовно-патогенних мікроорганізмів;
- бактеріальна пневмонія на фоні ВІЛ може давати незвичайні рентгенологічні феномени, в тому числі дифузні та інтерстиціальні тіні при гемодільній паличці;

• при інвазивній пневмококовій пневмонії існує більш високий рівень двобічного ураження легень серед ВІЛ-інфікованих осіб.

Безумовно, немає жодних доказів, що ВІЛ-інфіковані особи з пневмоковою пневмонією обов'язково будуть більш тяжко хворі, ніж ВІЛ-неінфіковані. Про це свідчать результати досліджень, котрі займалися підрахунком балів за шкалами оцінки тяжкості PSI і CURB-65. Важливо також пам'ятати, що у ВІЛ-інфікованих є великий ризик стійкості до антибіотиків серед збудників, у тому числі пневмококів.

Яку лабораторну діагностику слід застосовувати при пневмонії у ВІЛ-інфікованих?

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з класичними клінічними ознаками бактеріальної пневмонії, більшість лікарів спочатку виконують стандартні радіологічні, мікробіологічні та інші лабораторні дослідження, і переходять до більш інвазивних діагностичних заходів тільки в тих випадках, які погано реагують на початкову емпіричну антибактеріальну терапію. Не відмовляючись від традиційних мікробіологічних методів, які мають обмежену цінність у виявленні деяких тяжких для виділення бактеріальних патогенів, слід застосовувати ряд методик, спрямованих на виявлення поверхневого антигену ряду збудників для більш швидкого виявлення респіраторних патогенів НП в біологічних зразках у ВІЛ-інфікованих хворих або ВІЛ-неінфікованих.

Добре випробуваними дослідженнями на основі виявлення антигену є:

1) Внах NOW іммунохроматографічні процедури (Thermo Fisher Scientific, Remel Microbiology Products, Lenexa, KS, USA) для виявлення капсульних полісахаридних антигенів пневмокока та *L. pneumophila* в сечі, а також в цереброспінальній рідині [39];

2) Pneumotest-Latex (Randox Molecular Diagnostics, Crumlin, UK) для виявлення пневмококових капсульних полісахаридних антигенів в крові і спинномозковій рідині.

Як уже згадувалося раніше, процедура ПЛР в реальному часі, котра заснована на виявленні гена *lytA* (аутолізін) пневмокока в крові та мокротинні, має значення не тільки для виявлення патогену, але також для вимірювання бактеріального навантаження, що є важливим показником ступеня тяжкості захворювання та оцінки результатів лікування [41].

Ряд мультиплексних діагностичних процедур на основі ПЛР також доступний для виявлення збудників НП. Один з них, нещодавно введений Randox Molecular Diagnostics, дозволяє одночасне виявлення семи бактеріальних патогенів НП (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *L. pneumophila*, *M. catarrhalis*, *M. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*) і 15 вірусних патогенів у зразках бронхоальвеолярного лаважу, мокротиння і слині, а також носоглотки мазків. Однак продуктивність і надійність цієї процедури в клінічній практиці ще залишається виявити до кінця.

Вимірювання деяких неспецифічних біомаркерів інфекційного запалення, такі як ПКТ, також може мати вирішальне значення при постановці діагнозу, аналізу відповіді на антибактеріальну терапію і прогнозування результату.

Яке конкретно лікування бактеріальної пневмонії у ВІЛ-інфікованих?

На даний час немає жодного конкретного керівництва, що розглядає проблему АБТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з НП, хоча в деяких посібниках є відповідні розділи. У загальних рисах антибактеріальне лікування бактеріальної НП у ВІЛ-інфікованих пацієнтів дуже схоже на таку у неінфікованих осіб. Традиційно емпірична терапія спрямована на перекриття спектру найбільш ймовірних патогенів та корегується згідно з тестами визначення мікробної чутливості. Рекомендовано використання комбінованого режиму β-лактама + макролід або монотерапія фторхінолоном.

Хоча деякі дослідження показали, що додавання макролідів до β-лактамів не покращує результат порівняно з монотерапією β-лактамами, тоді як інше дуже велике проспективне дослідження пацієнтів з ВІЛ та без ВІЛ-інфекції в поєднанні з пневмококовою бактеріємією, показало перевагу комбінованої терапії пневмонії, що було пов'язано зі значно більш низьким показником 14-денної смертності у тяжкохворих.

Крім того використання монотерапії фторхінолонами слід проводити з обережністю в районах з високою поширеністю туберкульозу, що підвищує мультирезистентність туберкульозної інфекції.

Чи існують якісь допоміжні методи лікування?

Основна мета ад'ювантної терапії при НП є контроль надмірних запальних реакцій, активованих патогенами, які переважно запускаються нейтрофілами і вносять істотний внесок у захворюваність і смертність. На даний час вважається, що макроліди та статини можуть надати найбільш сприятливий протизапальний ефект при НП, тоді як ефект від застосування ГКС залишається спірним. Незважаючи на доведений позитивний вплив застосування кортикостероїдів у пацієнтів з пневмоцистною пневмонією, їхня роль при бактеріальній НП як при ВІЛ-інфекції, так і без неї до кінця не з'ясована.

Макроліди мають незвичайний подвійний механізм протизапальної активності. По-перше, ці агенти, які націлені на синтез бактеріального білка, інгібують продукцію прозапальних бактеріальних факторів вірулентності. Крім того, так як вони в основному надають бактеріостатичну, а відміну від β-лактамів, дію, ця група антибіотиків не посилює шкідливі запальні реакції при швидкому лізисі бактерій. По-друге, макроліди мають також вторинну протизапальну властивість, що не має відношення до їхньої основної антимікробної дії. Ці агенти безпосередньо націлені на вироблення

хеомокінів, ІЛ-8 і ФНП- α клітинами вродженої імунної системи. Саме завдяки даній протизапальній активності макролідів передбачається їх клінічне значення в лікуванні НП, у тому числі ВІЛ-асоційованої НП. Однак широке визнання на користь макролідів як доповнення до β -лактамів в терапії НП залежить від результату великих, добре контрольованих багаточентрових рандомізованих клінічних випробувань. Одне з таких досліджень, що нещодавно завершилися, вивчало ефективність стартової АБТ ІНДШ, у тому числі НП у ВІЛ-інфікованих (CAP-START), результати якого ще очікуються.

Варто відзначити, що при прогресуванні ВІЛ-інфекції відбувається хронічна, системна активація нейтрофілів, що, у свою чергу, пов'язано зі збільшенням вироблення аргінази-1 та інших гранульованих ферментів, які поглиблюють імуносупресію. Тому, можливо, перспективним є дослідження Baddour та ін., в якому макроліди виявили себе особливо корисними при ВІЛ-асоційованій НП.

Статини є інгібіторами ферменту 3-гідрокси-3-метілглутарил-кофермент А-редуктази, і використовуються в основному для управління гіперхолестеринемією у профілактиці серцево-судинних захворювань та інсульту. Як і макроліди, ці агенти також володіють вторинною протизапальною властивістю, спрямованою на нейтрофіли та інші типи запальних клітин через інгібуючу дію на внутрішньоклітинні сигнальні механізми, пов'язані з активацією генів, що кодують різні медіатори запалення. Ряд клінічних досліджень демонструють зниження ризику смертності від НП, у тому числі при пневмококової пневмонії, при застосуванні статинів. Тим не менш, знову ж таки, роль статинів в якості додаткової терапії при НП залежить від результатів великих рандомізованих контрольованих клінічних досліджень.

Який прогноз при НП у ВІЛ-інфікованих?

Смертність ВІЛ-інфікованих пацієнтів з бактеріальною пневмонією досягає 10–15%; однак, як і раніше існують суперечки щодо того, чи відрізняються результати НП у ВІЛ-інфікованих і у ВІЛ-неінфікованих осіб. Ряд досліджень показав, що, незалежно від етіології НП, ні ВІЛ-статус сам по собі, ні рівень CD4, ні вірусне навантаження не мають впливу на результат. Однак, якщо мова йде про пневмококову НП, результати вже стають не такими однозначними. Більш ранні дослідження дозволяли припустити, що результат пневмококової пневмонії був подібний у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ВІЛ-неінфікованими випадками.

У той самий час більш сучасне дослідження свідчить про зворотне. В останньому дослідженні, в яке увійшли 768 випадків пневмококової НП з бактеріемією, після коректування на вік і тяжкість захворювання, з'ясувалося, що ВІЛ-інфіковані пацієнти мали більш високу смертність, при цьому спостерігалася значна тенденція до збільшення смертності у пацієнтів з більш низькою кількістю клітин CD4. Враховуючи отримані

дані ряд дослідників рекомендують обов'язкову госпіталізацію всіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів з бактеріальною НП і кількістю лімфоцитів CD4 нижче $200 \text{ клітин} \times \text{мкг}^{-1}$, у той час як при кількості лімфоцитів $\text{CD4} \geq 200 \text{ клітин} \times \text{мкг}^{-1}$, рішення про госпіталізацію має бути прийняте згідно з оцінкою тяжкості хвороби.

Важливо також враховувати, що є й інші наслідки епізоду бактеріальної пневмонії у ВІЛ-інфікованих навіть у тих випадках, коли вдається оговтатися від цієї гострої хвороби. Дослідження ясно показали, що бактеріальні НП (як і пневмоцистна пневмонія) пов'язані зі значним погіршенням і прогресуванням ВІЛ. Крім того, як бактеріальна НП, так і пневмоцистна пневмонія пов'язані зі значним і стійким скороченням функціональних параметрів легень. Всі ці аспекти підкреслюють важливість профілактики цих інфекцій за допомогою різних наявних заходів.

Які стратегії щодо імунізації цієї категорії хворих?

Згідно з сучасним уявленням імунізація проти пневмококової інфекції є обов'язковою для ВІЛ-інфікованих, незалежно від кількості CD4 + клітин.

У більш ранньому клінічному дослідженні, проведеному в період з жовтня 1995 року по червень 1998 року, 1 372 ВІЛ-інфікованих пацієнта Уганди були рандомізовані для отримання пневмококової вакцини або плацебо. Після 6-річного періоду спостереження результати дослідження показали, що серед тих, хто отримував вакцину не мали епізодів інвазивного пневмококового захворювання і мали значні переваги за позитивними результатами лікування.

Аналіз випадку

Бактеріальна НП залишається важливою причиною захворюваності та смертності серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Основним фактором ризику серед осіб даної групи є щоденне куріння, яке послаблює імунологічний та вірусологічний відповіді на тлі АРТ до 40%. Бактеріальні патогени, що викликають НП у ВІЛ-інфікованих пацієнтів в основному аналогічні ВІЛ-неінфікованим пацієнтам. Клінічна картина у ВІЛ-інфікованих пацієнтів також схожа на ВІЛ-неінфікованих хворих, хоча у тяжких випадках ВІЛ-інфіковані пацієнти з пневмококовою НП, мають в рази вище ризик смертності, при цьому ризик летального результату стає все вищим при зниженні кількості CD4 клітин. У пацієнтів з бактеріальною НП рекомендується емпірична антибактеріальна терапія,

що включає поєднання β -лактами та макроліда або монотерапію фторхінолонами. У відновлювальному періоді бактеріальної НП, ВІЛ-інфіковані пацієнти мають високий ризик прогресування ВІЛ і постійного зниження функції легень. Ретельна увага повинна бути приділена профілактиці НП у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, у тому числі стратегій припинення куріння й вакцинації.

Ключові моменти

Незважаючи на значні успіхи в діагностиці, лікуванні та імунопрофілактиці, бактеріальна НП залишається однією з основних причин захворюваності і смертності, як у ВІЛ-інфікованих, так і у неінфікованих осіб. У той час як багатьох факторів ризику важко уникнути, такої шкідливої звички як куріння слід особливо уникати особливо при ВІЛ-інфекції. Перспективним напрямком є застосування вакцин, що забезпечують захист від інвазивних та тяжких випадків.

ПНЕВМОЦИСТНА ПНЕВМОНИЯ

Клінічний випадок 10. Молодий військовий з наростаючою задишкою.

Хворий Н, чоловік, 46 років, механізатор, протягом 4-х місяців визначав періодичне підвищення температури тіла до 37,50С, загальну слабкість. Після двотижневого перебування у тяжких умовах роботи (участь у АТО), з'явилися підвищення температури тіла до 38,5°С, задишка без видимої причини. На рентгенограмі ОГП: неясні вогнищеві тіні праворуч і ліворуч. У військовому госпіталі був поставлений діагноз «Негоспітальна двобічна пневмонія». Призначена емпірична АБТ: цефтріаксон по 1,0 г – внутрішньом'язово – 5 днів – без ефекту, хворого продовжувала турбувати виражена задишка і підвищення температури тіла до 38,0°С. Після призначення ципринолу по 400 мг 2 рази на добу внутрішньовенно та цефтазидиму по 1,0 г рази на добу внутрішньовенно протягом 5 днів, температура спала до 37,3°С, проте задишка продовжувала наростати. Через 10 днів на рентгенконтролі двобічні тіні збільшені в розмірі, розкидані. Був доставлений до районної лікарні, пульмонологом запідозрено інтерстиціальний процес в легенях, призначені системні кортикостероїди. На фоні ГКС зникли кашель, зменшилась задишка, проте при скасуванні ГКС картина відновилася; при подальшому прийомі ГКС симптоми не зменшувались, хворий поступив до спеціалізованої лікарні з перерахованими вище симптомами.

При надходженні: стан вкрай тяжкий, загальмований, акроціаноз, множинні підшкірні гематоми верхніх і нижніх кінцівок, ціаноз губ, тахіпное, дихання шумне. Аускультативно: над легенями дихання жорстке, проводиться з обох боків, провідні хрипи. Температура – 37,0°С, АТ – 140/80 мм рт. ст., ЧСС – 140/хв, ЧД – 36/хв, SpO₂ – 64%.

Що слід робити першочергово?

Хворому необхідна ургентна госпіталізація та ШВЛ, дообстеження включають рентген ОГП в динаміці, КТ ОГП, бронхоскопію з дослідженням бронхоальвеолярного лаважу.

На рентгенограмі ОГП: з обох боків інфільтрація та фіброзні зміни в сполучній тканині (рис. 15А). У ЗАК: лейкоцитоз зі зрушенням лейкоцитарної формули до мієлобластів; прискорена ШОЕ, лімфopenія. На КТ ОГП: двобічне ураження легень за типом «завульованих, матових» легень (рис. 15Б). Результат бронхоскопії: кандидозне ураження, при змиві бронхоальвеолярного лаважу – грамнегативна флора. Після виявлення пневмоцисти та кандид хворому було проведено експрес-тест на наявність ВІЛ. Він виявився позитивним.

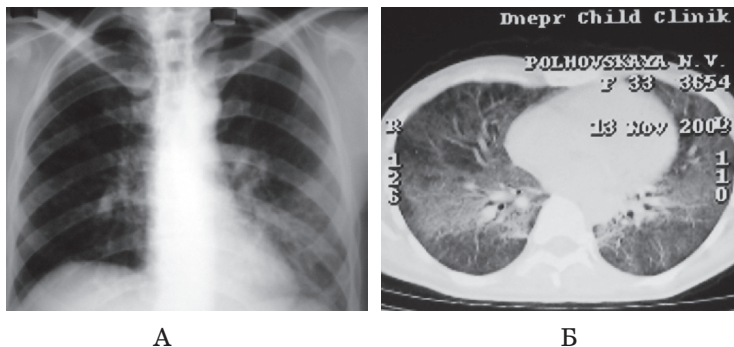


Рис. 15. Рентгенограма (А) та КТ ОГК (Б) хворого Н.

Який патоген, скоріш за все, міг стати причиною настільки виразної дихальної недостатності?

P. jirovecii є найчастішою опортуністичною пульмонологічною інфекцією у ВІЛ-інфікованих. Незважаючи на те, що на тлі досить широкого використання хімопрофілактики і відносно ефективному відновленні імунітету на тлі АРТ, є значна тенденція до зниження як захворюваності, так і смертності від пневмоцистної пневмонії, хвороба все ще займає лідируючі позиції, особливо в країнах, що розвиваються. Навіть у країнах з високим рівнем доходу, приблизно 20% осіб, інфікованих ВІЛ, не знають свого серологічного ВІЛ статусу [15] і стикаються з опортуністичною інфекцією, провідною з яких є пневмоцистна пневмонія. Згідно з результатами досліджень в США і Великобританії, пневмоцистна пневмонія є найбільш частою причиною дихальної недостатності серед ВІЛ-інфікованих дорослих; при цьому пацієнти часто потребують ШВЛ та госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, а більша частина випадків закінчується смертельно.

Незважаючи на інтенсивну терапію хворий помер. Патанатомічний діагноз: Хвороба, зумовлена ВІЛ-інфекцією з пневмоцистною тотальною пневмонією (рис. 12)

Який патогенез пневмоцистної пневмонії?

Пневмоциста є еукаріотичним організмом, вперше виділеним більше 100 років тому у гризунів, спочатку вважався трипаносомою, пізніше її стали класифікувати як найпростіші, а потім остаточно вона була визначена як грибок в 1988 році після секвенування рибосомальної РНК *Pneumocystis* людини. Ці мікроорганізми є господарь-специфічними, і збудники хвороб людей зараз носять назву *P. jirovecii*. У легенях пневмоциста може знаходитися в двох формах: зрілі форми і цисти. При моделюванні патогенезу досліді на тваринах показали, що зрілі форми прикріплюються до альве-

олярного епітелію, що призводить до порушення епітеліальної реплікації, у той час як компоненти клітинної стінки цистних форм провокують потужну запальну реакцію за участю нейтрофілів, альвеолярних макрофагів і лімфоцитів, сприяючи виробленню запальних цитокінів і пневмонії (рис. 16).

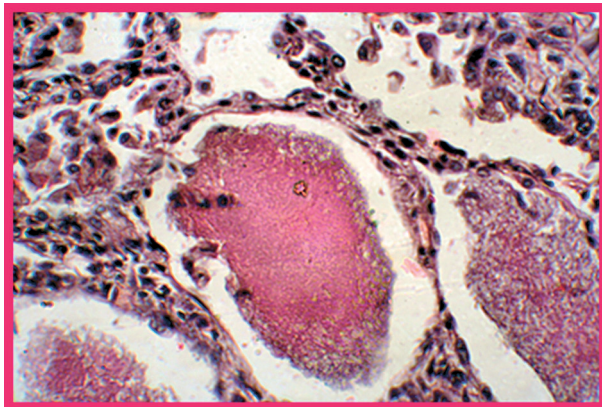


Рис. 16. Мікроскопічна картина легень пневмоцистної пневмонії хворого Н. (×120)

Механізм передачі *Pneumocystis* у людей ще повинен бути до кінця вивченим, тоді як безпосередня аерогенна передача у тварин вже доведена. Існують дані про можливу передачу пневмоцист від людини до людини з огляду на повідомлення про спалахи пневмоцистної пневмонії серед осіб з імуносупресією, у яких були знайдені генетично однакові штами збудника.

За даними досліджень в США вплив *Pneumocystis* відбувається у більшості людей в ранньому дитинстві, так як антитіла виявляються у 75% здорових дітей у віці від 4 років. Поновлення латентної інфекції вважається основним видом початку захворювання. Персистенція *Pneumocystis* (виявлення організму або його ДНК при відсутності пневмонії) була описана як серед дітей і дорослих з ослабленим імунітетом, так і у імунокомпетентних осіб, припускаючи тим самим, що людина може бути резервуаром для передачі хвороби.

Яка епідеміологія пневмоцистної пневмонії?

Пневмоцистна пневмонія вперше була відзначена в клінічній практиці в Європі в 1920-х роках, коли вона була описана у недоношених дітей. У подальшому пневмоцистна пневмонія була описана і серед інших вразливих груп, включаючи осіб з кахексією, жителів перенаселених регіонів, пацієнтів з вродженим імунodefіцитом, які отримували хіміотерапію або інші імунодепресанти.

Незважаючи на це, випадки пневмоцистної пневмонії були досить рідкими (менше 200 випадків на рік) до початку 1980-х, доки спалах пневмоцистної пневмонії та інших опортуністичних інфекцій серед раніше здорових чоловіків не оповістила про появу ВІЛ/СНІДу. На початковому етапі вивчення ВІЛ в США пневмоцистна пневмонія вважалася маркером СНІДу, так як зустрічалася більш ніж у 75% ВІЛ-інфікованих осіб.

Після появи АРТ в 1996 році темпи зростання пневмоцистної пневмонії в США та інших розвинених країнах істотно впали. Протягом перших 2 років після введення АРТ захворюваність на пневмоцистну пневмонію серед ВІЛ-інфікованих в США впала на 21,6% на рік. Аналогічні тенденції спостерігалися у Великобританії (на 35% менше до 2,67 осіб в порівнянні з 4,11 на 100 людино-років з 1990 по 1995 рік).

Велике європейське дослідження даної когорти (EuroSIDA) описало зміни у швидкості зниження розповсюдження пневмоцистної пневмонії від 4,9 на 100 людино-років до 1995 року до 0,3 на 100 людино-років після 1998 року.

Незважаючи на істотні успіхи, пневмоцистна пневмонія залишається найбільш поширеним СНІД-індикаторним захворюванням в Європі, а в США вона поступається лише орофарингеальному кандидозу.

Пневмоцистна пневмонія рідко зустрічається у пацієнтів з кількістю CD4 більше 200 клітин \times мкг^{-1} . Недавні європейські дослідження СНІД-асоційованих захворювань серед осіб з CD4 більше 200 клітин \times мкг^{-1} виявили захворюваність пневмоцистної пневмонії на рівні 0,7 на 1000 людино-років у цій групі при CD4 на рівні 200–349 клітин \times мкг^{-1} і 0,1 на 1000 людино-років при рівні CD4 до 750 клітин \times мкг^{-1} .

Чи відрізняється розповсюдженість пневмоцистної пневмонії в країнах з низьким і середнім рівнем доходів?

Незважаючи на те, що ранні дослідження в ряді африканських країн вказували на низький рівень поширеності пневмоцистної пневмонії [15], на сьогоднішній день в Африці та інших країнах з низьким і середнім рівнем доходу це захворювання вкрай широко поширене. А дослідники з розвинених країн взагалі знайшли стійкий зворотний зв'язок між показником внутрішнього валового продукту і діагностикою пневмоцистної пневмонії, вказуючи при цьому, що в країнах з низьким доходом пневмоцистна пневмонія набагато частіше виникає при більш високому рівні клітин CD4, не кажучи вже про гіподіагностику даного захворювання.

Які фактори ризику інфікування пневмоцистою?

Серед ВІЛ-інфікованих осіб, найбільший фактор ризику для розвитку тяжкої пневмоцистної пневмонії є імуносупресія зі зниженням кількості лімфоцитів CD4 Т-клітин менше 200 \times мкл^{-1} . Особи, які переносять пнев-

моцистну пневмонію на тлі АРТ, як правило, мають дуже низьку кількість CD4. Інші фактори ризику серед ВІЛ-інфікованих, незалежно від ступеня зниження Т-клітин, включають в себе відсутність антибіотикопрофілактики, бездомність, кандидоз порожнини рота і тривалий анамнез ВІЛ. Що стосується раси одне дослідження в США показало, що представники чорної раси більш стійкі, тоді як інші дослідники не знайшли ніякого зв'язку. Недавнє дослідження в Норвегії виявило значно нижчий рівень пневмоцистної пневмонії серед осіб з Африки південніше Сахари порівняно з особами Західного регіону, незалежно від інших факторів ризику, що свідчить про можливість генетичної сприйнятливості. Зовсім недавно в США були виявлені пацієнт-незалежні фактори ризику для пневмоцистної пневмонії, включаючи кліматологічні фактори ризику, сезонні варіації температури і забруднення повітря діоксидом сірки, що сприяють госпіталізації при пневмоцистній пневмонії. Подібні дослідження не були проведені в інших географічних місцях.

Які клінічні прояви пневмоцистної пневмонії?

У той час як початок пневмоцистної пневмонії у ВІЛ-неінфікованих хворих гострий, у ВІЛ-інфікованих, як правило, підгострий. Найбільш часті симптоми включають задишку (спочатку при навантаженні, прогресуючу до задишки у спокої), непродуктивний кашель і гарячка. Продуктивний кашель і кровохаркання є вкрай рідкісними симптомами у осіб з пневмоцистною пневмонією, і повинні стати приводом до пошуку альтернативних діагнозів.

Частим симптомом у пацієнтів з пневмоцистною пневмонією може бути гіпоксія у спокої або при навантаженні.

При аускультатції легень може бути нормальне дихання або рідко – вологі хрипи. Залежно від ступеня тяжкості можуть бути присутніми тахипное і тахікардія.

Яка лабораторна діагностика цієї інфекції?

Лабораторні дослідження, як правило, неспецифічні. Як правило мається підвищення рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ), що також непатогномічно.

Які радіографічні методи обстеження слід використовувати?

Звичайна рентгенограма ОГП

Найбільш поширеним феноменом на рентгенограмі є дифузні тіні у вигляді матового скла по периферії на тлі рідкісних ретикулярних інфільтратів (рис. 17).

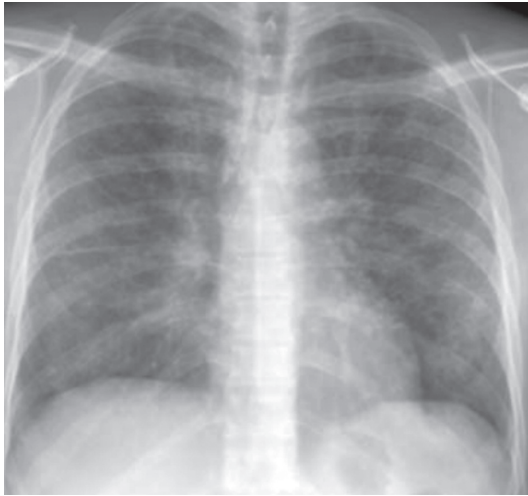


Рис. 17. Рентгенограма ОГП хворого з пневмоцистною пневмонією

Кісти або бронхоектази можна побачити в 10–35% пацієнтів з пневмоцистною пневмонією, котрі частіше з'являються у верхніх долях, і, як правило, регресують після лікування. Пневмоторакс може виникнути як у пацієнтів з кістами [36], так і без них приблизно в 10% випадків (рис. 18).

Пневмоциста є незалежним фактором ризику для пневмотораксу серед хворих на СНІД, і, навпаки, комбінація пневмотораксу і матового скла є обов'язковим показанням для обстеження хворого на наявність ВІЛ. Лобарна інфільтрація не типова для пневмоцистної пневмонії.

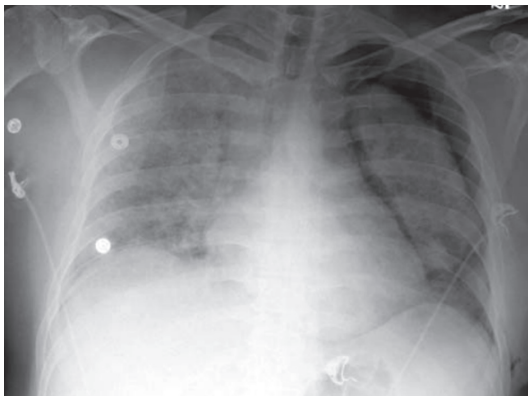


Рис. 18. Рентгенограма ОГП хворого з пневмоцистною пневмонією та лівобічним пневмотораксом

Комп'ютерна томографія

КТ, особливо з високим дозволом (КТВД), є вкрай корисним і досить специфічним методом обстеження при пневмоцистній пневмонії (рис. 19, 20). Специфічні дані томографії найбільш часто включають в себе центральний, дифузний або мозаїчний феномен «матового скла». У пацієнтів з нормальною рентгенограмою, наявність матового скла на КТВД є неспецифічною ознакою, яка передбачає, але не підтверджує пневмоцистну пневмонію, але нормальна КТВД з високою ймовірністю виключає пневмоцистну пневмонію.



Рис. 19. Феномен матового скла на рентгенограмі ОГП.



Рис. 20. Феномен матового скла на КТВД, виконаній того ж дня.

Яка існує специфічна діагностика пневмоцистної пневмонії?

У той час як дані об'єктивного огляду та рентгенологічні дані досить приблизно говорять на користь пневмоцистної пневмонії, для постановки діагнозу потрібні специфічні діагностичні тести для виключення інших інфекційних організмів, що мають аналогічні прояви.

Дослідження індукованої мокроти та БАЛ

Оскільки даний мікроорганізм не може бути культивованим, виявлення *Pneumocystis* вимагає прямого цитологічного виявлення. Цитологічне дослідження зразка може бути виконано з використанням Diff-Quik, забарвленням толуїдним синім або методом прямої імунофлюоресценції. При цьому повинні використовуватися зразки індукованої мокроти і БАЛ. Чутливість і специфічність тесту буде залежати від досвідченості осіб, що інтерпретують діагностичні зразки та якості діагностичного матеріалу.

Хоча чутливість тесту при використанні зразків індукованої мокроти нижче (від 50% до 90%; 55,5% в середньому в мета-аналізі порівняно з БАЛ), цей метод є менш інвазивним і більш доступним у даних пацієнтів.

Пацієнти, у яких мокрота не може бути індукована, рекомендується домагатися БАЛ. Використання спонтанно експекторованого (неіндукованого) мокротиння малоінформативно і, як правило, не рекомендується.

ПЛР

Цитологічні методи діагностики служать якісною альтернативою при діагностиці пневмоцист. ПЛР, як правило, спрямована на виявлення великої субодиниці мітохондрій або поверхневого глікопротеїну гена *Pneumocystis*, була вивчена в якості додаткової діагностики при дослідженні виділень верхніх дихальних шляхів або аспірату носоглотки [35].

ПЛР є дуже чутливим методом, але існує ризик гіпердіагностики, якщо мова йде про персистенцію. При порівнянні тестування аспірата носоглотки методом ПЛР з мікроскопічної діагностикою БАЛ для виявлення *Pneumocystis* було встановлено, що ПЛР володіє 100% чутливістю і 96% специфічністю.

Сироватковий β (1R3)-D-глюкан

Найбільш вивченим циркулюючим біомаркером пневмоцистної інфекції в сироватці крові є β (1R3)-D-глюкан, полісахаридний компонент грибової клітинної стінки, який може бути виявлений в сироватці.

β -глюкан не є специфічним для *Pneumocystis*, і присутній у сироватці та інших інвазивних грибкових інфекціях (у тому числі *Aspergillus* і *Candida*). Крім того, помилково-позитивні результати можуть виникати при використанні β -лактамних антибіотиків або при використанні целюлозних фільтрів під час гемодіалізу. Багато досліджень були проведені у ВІЛ-інфікованих і у ВІЛ-неінфікованих осіб. Недавній мета-аналіз оцінки даного тесту за результатами численних досліджень виявив чутливість методу приблизно 95% і специфічність – 86%, що свідчить про те, що аналіз

може бути корисний для виявлення пневмоцистної пневмонії, але недостатнім – для виключення альтернативних діагнозів.

Як потрібно лікувати хворих на пневмоцистну пневмонію?

Якщо даний діагноз був запідозрений, лікування повинно бути розпочато негайно, не чекаючи виділення мікроорганізму. Діагностичний результат навряд чи буде істотно знижений після початку терапії, а *Pneumocystis* можна знайти в дихальних шляхах багатьох пацієнтів навіть після повного курсу АБТ. Початковий підхід до терапії визначається на підставі перебігу захворювання, який може бути легким, помірним або тяжким, ґрунтуючись на ступені гіпоксемії і рентгенологічних аномалій. Легким або середнім вважається перебіг при напруженості кисню в артеріальній крові (PaO_2) ≥ 70 мм рт. ст. При цьому легкі хворі не потребують кисню і можуть лікуватися амбулаторно, використовуючи пероральні антибіотики. Хворі з помірним перебігом мають більш виразні рентгенологічні зміни, ознаки гіпоксемії і, як правило, вимагають стаціонарної госпіталізації для надання додаткової кисневої підтримки та моніторингу клінічного погіршення. Випадки з вираженою гіпоксемією ($\text{PaO}_2 < 70$ мм рт. ст.) часто потребують госпіталізації у інтенсивну терапію. Тяжкість захворювання визначає схему внутрішньовенної АБТ, а також необхідність у підтримуючої стероїдної терапії (ентеральної або парентеральної).

Яка сучасна антимікробна терапія пневмоцистної пневмонії?

Наявні на даний час керівництва в США і Європі щодо АБТ пневмоцистної пневмонії у ВІЛ-інфікованих осіб рекомендують високі дози ТМП-СМК в якості першої лінії лікування [33]. Існують також і альтернативні засоби, які можуть використовуватися в разі тяжкої алергії на сірковмісні препарати або при інших протипоказаннях. АБТ повинна тривати 21 день.

Яка перша лінія терапії пневмоцистної пневмонії?

Триметоприм сульфаметоксазол (ТМП-СМК) (ко-тримоксазол) є рекомендованим лікуванням першої лінії для пневмоцистної пневмонії.

Дозування залежить від ваги і повинна враховувати функцію нирок. ТМП-СМК є більш ефективним, ніж внутрішньовенне введення пентамідину [37] і має менше побічних ефектів, що обмежують лікування.

Побічні ефекти ТМП-СМК включають шлунково-кишкові симптоми (нудота, блювання) і нейтропенію. ТМП-СМК може у виняткових випадках індукувати небезпечні для життя побічні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз.

Керівництва США і Великобританії рекомендують для легкого та помірного ступеня хвороби використання пероральної 21-денної терапії.

Для тяжкого ступеня хвороби ($\text{PaO}_2 < 70$ мм рт. ст.) рекомендується внутрішньовенний режим з використанням більш високої дози протягом пер-

ших 3 днів терапії, з подальшим переходом на стандартне дозування в останні 18 днів. Спосіб введення може бути змінений на пероральний як тільки пацієнт досягне клінічного поліпшення.

Які альтернативні препарати існують?

Альтернативні препарати рекомендується тільки у випадку абсолютних протипоказань до використання ТМП-СМК. Внутрішньовенне використання пентамідину пов'язано з вираженою нефротоксичністю, лейкопенією і гіпоглікемією.

Що таке сульфареизистентність

Проблема сульфареизистентності почала обговорюватися у зв'язку з широким впровадженням профілактичного перорального прийому ТМП-СМК. Сірковмісний компонент препарату інгібує фермент дегідроптеорат синтазу (DHPS), що призводить до генетичних мутацій. Такі мутації вже були ідентифіковані в декількох кодонах в гені *P. jirovecii* при неефективному лікуванні ТМП-СМК. Тоді як інші дослідження не підтвердили ці результати. На сьогоднішній день, поки проводиться одне американське проспективне дослідження за оцінкою клінічного впливу мутації DHPS, в рутинній практиці виявлення даної мутації не рекомендується, при цьому ефективним вважається використання високих доз ТМП-СМК у пацієнтів з пневмоцистної пневмонією і з профілактичною метою.

Чи рекомендується застосування ГКС при пневмоцистній пневмонії?

Стероїдна терапія рекомендується у випадках помірної та тяжкої пневмоцистної пневмонії для припинення впливу зайвої запальної реакції на організм.

Дослідження показали, що використання кортикостероїдів у хворих на пневмоцистну пневмонією знижує смертність і, можливо, зменшує ризик механічної вентиляції. Перевагу слід віддавати преднізолону за низхідною схемою (рекомендується 40 мг два рази на день протягом 1–5 днів, потім – 40 мг щодня з 6 по 10 день, потім – 20 мг щодня з 11 по 21 день), або метилпреднізолону в еквівалентній дозі внутрішньовенно при неадекватному ентеральному використанні [33]. Лікування кортикостероїдами повинно тривати протягом всього курсу АБТ, може бути розпочато навіть на етапі діагностики і може бути припинено, якщо діагноз не підтверджується.

Коли саме слід починати АРТ?

Час початку АРТ у осіб, ще не знаходяться на АРТ під час діагностики пневмоцистної пневмонії залишається неясним. Дослідження з вивчення безлічі нетуберкульозних опортуністичних інфекцій, у тому числі пневмоцистної пневмонії продемонстрували зменшення прогресування ВІЛ та

смертності від СНІДу, якщо АРТ була розпочата протягом 14 днів від початку лікування з приводу опортуністичних інфекцій, і в даний час дані принципи регламентуються в посібниках. Незважаючи на це, деякі експерти рекомендують відстрочити початок АРТ, особливо за умови вираженої дихальної недостатності, до стабілізування стану для уникнення погіршення гострого пошкодження легенів.

Чи існує профілактика пневмоцистної пневмонії?

Первинна профілактика в даний час рекомендується всім ВІЛ-інфікованим пацієнтам з CD4 менше 200 клітин \times мкг⁻¹, наявністю орофарингеального кандидозу, загальному відсотку CD4 менш ніж 14% або будь-якому СНІД-асоційованому захворюванні. Первинна профілактика може бути безпечно припинена, коли пул клітин CD4 відновлюється більш ніж 200 клітин \times мкг⁻¹ протягом більш ніж 3 місяців. Вторинну профілактику рекомендується почати відразу ж після завершення лікування пневмоцистної пневмонії і продовжувати до тих пір, поки кількість лімфоцитів CD4 не стає більш, ніж 200 клітин \times мкг⁻¹ протягом 3 місяців на тлі АРТ.

Які існують профілактичні схеми?

Щоденний прийом ТМП-СМК є режимом першої лінії для профілактики пневмоцистної пневмонії, що виконує перехресну захисну реакцією від токсоплазмозу і деяких бактерій, а також має більш високу ефективність у порівнянні з деякими альтернативними схемами (у тому числі аерозольний пентамідин) [33]. Більшість пацієнтів без небезпечних побічних реакцій на ТМП-СМК у вигляді шкірного висипу або реакціями гіперчутливості можуть легко переносити цей препарат після десенсибілізації.

Альтернативними засобами для хворих з тяжкими або небезпечними реакціями на ТМП-СМК є дапсон (з або без піриметаміну і фоліновою кислотою (лейковорін)), аерозольний пентамідин або атоваквон (з або без піриметаміну і фоліновою кислотою).

Який прогноз у хворих на пневмоцистну пневмонію?

В даний час, прогноз для одужання від пневмоцистної пневмонії відносно сприятливий, але залежить від ступеня догляду, тяжкості захворювання, рівня дихальної недостатності. Факторами, пов'язаними зі смертністю є відсутність АРТ і низька кількість CD4, а також низький рівень альбуміну в сироватці крові, високий рівень ЛДГ, анемія і літній вік.

У США загальна виживання оцінювалось Національним реєстром виписки з лікарні; при цьому з'ясувалося, що летальність від пневмоцистної пневмонії, яка у 1986–1989 рр. становила 21%, з впровадженням профілактики скоротилась до 16% в 1990–1995 рр., а після впровадження АРТ взагалі досягла 7% в 1996–2005 рр. Аналогічні тенденції спостерігалися і за показниками ШВЛ і лікарняної смертності.

Аналіз випадку

P. jirovecii залишається важливим опортуністичним патогеном серед ВІЛ-інфікованих осіб, особливо тих, чия імунна система адекватно не підтримуються за допомогою АРТ. Сучасні проблеми включають розвиток дешевих, неінвазивних і високочутливих методів діагностики для країн з низьким рівнем доходу; виявлення і зміни модифікуючих факторів ризику. У той час як спостерігається загальна тенденція по збільшенню ефективності лікування пневмоцистної пневмонії, як і раніше існує безліч тяжких випадків даного захворювання, що характеризуються високою смертністю. Крім того, не дивлячись на зниження захворюваності пневмоцистної пневмонією після впровадження хіміо-профілактики і АРТ в регіонах з доступною медичною допомогою, як і раніше спостерігається багато нових випадків захворювання серед осіб, які не знають про свій серологічний статус, що в черговий раз підкреслює важливість загального тестування та лікування ВІЛ/СНІДу.

У 2013–2015 роках нами проводилась робота, присвячена етіологічним та клінічним особливостям НП тяжкого перебігу. Згідно результатам експрес-тестування 62 хворих на верифіковану ТНП у 11 (17,7%) осіб була виявлена пневмонія на фоні ВІЛ-інфекції. Слід зауважити, що при надходженні жоден із цих хворих не знав чи не проінформував про свій статус. Серед 11 хворих переважали жінки (63,6%) та молоді особи (вік – $(35,8 \pm 2,5)$ року). Верифікувати збудника вдалось у всіх випадках НП на фоні ВІЛ завдяки ПЛР-тестуванню мокротиння. У 81,8% випадках було виявлено *P. jirovecii*, тоді як у інших хворих було ідентифіковано пневмокок. При надходженні всі ВІЛ-інфіковані хворі потребували респіраторної підтримки, кількість балів за шкалою SMRT-CO дорівнювала $(7,3 \pm 0,3)$ балу. При цьому загальна кількість балів за шкалою SOFA склала $(6,0 \pm 0,7)$ балу, тобто ризик септичних ускладнень був невисоким.

Клінічними особливостями ВІЛ-інфікованих хворих з НП були: відсутність порушень свідомості та гемодинамічних змін (не дивлячись на загальну тяжкість), фебрилітету (9,1%), переважання задихки (100%) з різким збільшенням ЧД (100%, середній показник – $(37,5 \pm 0,11)$ за 1 хвилину) та стійким зменшенням SpO_2 (100%, середній показник – $(79,2 \pm 3,0)\%$). Серед аускультативних феноменів переважали незвучні хрипи (80,0%).

Отримані результати лабораторних обстежень хворих порівнювали з показниками 10 практично здорових осіб (вік – $(51,1 \pm 5,6)$ року, чоловіків –

60%), які склали контрольну групу. Рівень ПКТ у хворих з НП на фоні ВІЛ загалом у 134 рази перевищував відповідний показник у осіб контрольної групи. Втім, виявлено, що у хворих з пневмоцистною пневмонією максимальний рівень ПКТ відповідав 0,555 нг/мл, тоді як у двох хворих з пневмококовою інфекцією він склав 1,75 нг/мл та 26,92 нг/мл. Рівень СРП у хворих групи 2 був на 98,5% більше ніж у осіб контрольної групи. Втім, у 77,8% хворих на пневмоцистну пневмонію рівень СРП не перевищував 15 мг/л, тоді як у хворих з НП пневмококової етіології він становив 468 мг/л та 320 мг/л.

Отримані дані свідчать про перевагу синдрому дихальної недостатності над загально-інтоксикаційним і пов'язані, скоріш за все, з патогенетичними особливостями пневмоцистного ураження легень.

Рівень CD4 у хворих групи 2 був на 65% меншим за показник у осіб контрольної групи, при цьому не було отримано достовірного кореляційного зв'язку між тяжкістю пневмонії, рівнем ПКТ та кількістю CD4. Спостерігалось значне зниження рівня CD8 та зменшення CD4/CD8 менше 1.

Показник летальності у хворих з НП на фоні ВІЛ склав 81,8%.

Ключові моменти

Незважаючи на значні успіхи в АРТ та профілактичної АБТ пневмоцистна пневмонія залишається найбільш частою опортуністичною інфекцією у пацієнтів з ВІЛ, особливо серед тих осіб, які не знають про свій ВІЛ-статус, і в країнах з низьким і середнім рівнем доходів. Навіть у країнах з високим рівнем доходу пневмоцистна пневмонія залишається однією з найбільш поширених причин дихальної недостатності серед ВІЛ-інфікованих дорослих. Своєчасно виявлені клінічні, лабораторні та рентгенологічні дані можуть допомогти при постановці діагнозу, але остаточне підтвердження вимагає цитологічного дослідження виділень з нижніх дихальних шляхів.

На сьогоднішній день активно розробляються різні неінвазивні і мікроскопічні методи постановки діагнозу, у тому числі ПЛР-тестування зразків з верхніх дихальних шляхів, сироватки крові тощо.

Основним препаратом, як для профілактики, так і для лікування пневмоцистної пневмонії залишається ТМП-СМК.

Розділ 7.

АСПІРАЦІЙНА ПНЕВМОНІЯ

Аспіраційна пневмонія є складною темою для обговорення та діагностики. Аспірація одночасно викликає хімічний пневмоніт і аспіраційну пневмонію при інфікуванні. Причому обидва процеси є окремими нозологіями [19].

Згідно з Керівництвом 2011 Європейського респіраторного товариства щодо ведення пацієнтів з ІНДШ, діагноз аспіраційної пневмонії повинен бути запідозрений у пацієнтів з НП у таких випадках:

- після зафіксованого епізоду аспірації;
- за наявності факторів ризику, у тому числі, порушення свідомості і дисфагія через механічну або неврологічну дисфункції верхніх відділів травного тракту [20].

Аспіраційна пневмонія, за різними оцінками, може бути причиною НП до 23% випадків. Тим не менш, спостерігається гіподіагностика даної пневмонії, особливо серед літніх хворих. У дослідженні, виконаному *Kikuchi* та ін., 14 літніх пацієнтів з НП та 10 осіб групи контролю відповідного віку були обстежені на наявність німої аспірації під час сну за допомогою радіоактивного індикатора. Німа аспірація сталася у 71% літніх пацієнтів з НП проти лише 10% у групі контролю. Ця знахідка вказує на важливу роль німої аспірації для розвитку НП у літніх людей.

В іншому дослідженні проводилося вивчення поширеності аспіраційної пневмонії у госпіталізованих пацієнтів з пневмонією (госпітальною і негоспітальною) при оцінці функції ковтання. *Teramoto* та ін. виявили, що загальна поширеність аспіраційної пневмонії у хворих на НП сягає 60%, а у пацієнтів з госпітальною пневмонією цей показник ще вищий.

При дослідженні кашльового рефлексу п'яти пацієнтів з аспіраційною пневмонією порівняно з 10 особами групи контролю відповідного віку з використанням зростаючих концентрацій лимонної кислоти, *Sekizawa* та ін. виявили, що кашльовий рефлекс був знижений у пацієнтів з аспіраційною пневмонією. У той час як всі пацієнти контрольної групи кашляли, жоден з пацієнтів з аспіраційної пневмонією не кашляв, навіть не дивлячись на високу концентрацію кислоти, що свідчить про знижений кашльовий рефлекс у якості важливого патофізіологічного фактора для аспіраційної пневмонії.

У недавньому дослідженні, *Almirall* та ін. [18] вивчали роль дисфагії у 36 літніх пацієнтів з НП та 71 пацієнтів групи контролю відповідного віку і статі. Вони виявили значно більший відсоток випадків орофарингеальної дисфагії порівняно з контрольною групою (92% проти 40%).

Підсумовуючи все вищевикладене, можна сказати, що спостерігається явна світова тенденція до гіподіагностики аспіраційної пневмонії, і що па-

цієнти з уже існуючими порушеннями ковтання або зниженим кашльовим рефлексом знаходяться в групі ризику для повторних епізодів пневмонії.

Клінічний випадок 11. Молода жінка з ІНДШ на фоні цукрового діабета

До приймального відділення було доставлено молоду жінку К., 20 років у супроводі родичів зі скаргами на малопродуктивний кашель, підвищену температуру тіла, виражену загальну слабкість, сухість в роті. З анамнезу – хворіє на тяжку форму цукрового діабету 1 типу з дитинства. Тиждень тому виписана з ендокринологічного відділення, де проходила лікування з приводу декомпенсації діабета, за даними медичної документації – виписана у задовільному стані з поліпшенням за основним захворюванням. Два дні тому жінка стала відчувати сильний головний біль та підвищену температуру, з приводу чого вона приймала по 3–5 таблеток аспірину;

Що слід виключити у хворої в першу чергу?

Перш за все, враховуючи анамнез молодої жінки, слід провести ургентні методи дослідження на наявність діабетичної коми; крім того, поєднання кашлю та підвищеної температури тіла наводять на думку про ІНДШ.

Хвора була ургентно обстежена. Фізикальні дані при надходженні: стан середньої тяжкості, трохи загальмована, тахіпноє. Аускультативно: над легенями дихання жорстке, не проводиться зліва нижче кута лопатки.

- температура – 37,0°C (на фоні прийому аспірину),
- АТ – 140/80 мм рт. ст.;
- ЧСС – 120/хв;
- ЧД – 26/хв;
- SpO₂ – 95%.

Дані додаткових методів дослідження при надходженні представлено в табл. 2 та на рис. 21.

Таблиця 2

Результати дослідження крові хворої К.

Параметр	Результат	Норма
гемоглобін	110 г/л	130–180 г/л
лейкоцити	9,5×10 ⁹ /л	4–11×10 ⁹ /л
нейтрофіли	15,8×10 ⁹ /л	2–7,5×10 ⁹ /л
тромбоцити	280×10 ⁹ /л	150–400×10 ⁹ /л
сечовина	15 ммоль/л	2,5–8 ммоль/л
креатинін	180 мкмоль/л	60–110 мкмоль/л
глюкоза крові	14,5 ммоль/л	3,3–5,5 ммоль/л

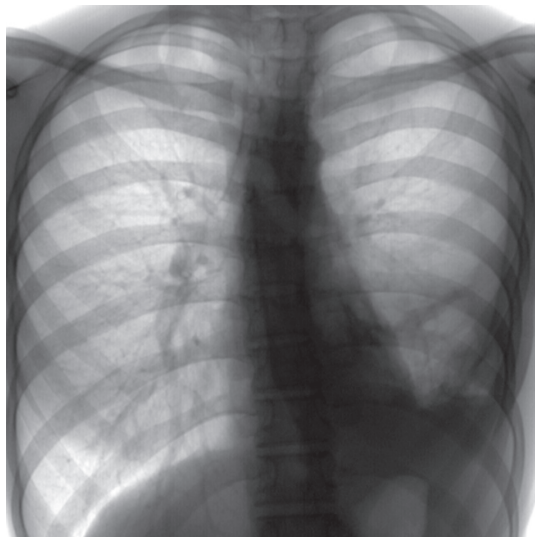


Рис. 21. Рентгенограма ОГП хворої К. в прямій проекції (позитив) при надходженні

Як слід інтерпретувати дані остеження хворої?

На момент надходження у хворої маються ознаки гіперглікемії, загальних запальних змін та ниркової недостатності; крім того на рентгенограмі ОГП є нечітка ділянка гомогенного просвітлення зліва в нижній долі, синус не візуалізується, не можна виключити пневмонію.

Постають питання:

- яке саме захворювання призвело до погіршення стану хворої?
- з чим пов'язані загальнозапальні зміни у ЗАК, підвищення температури та загальна слабкість: з декомпенсацією діабета або наявністю пневмонії?
- чим обумовлені ознаки ниркової недостатності: діабетичною нефропатією, неконтрольованим прийомом аспірину або поліорганною недостатністю на фоні системного запалення?
- в якому відділенні слід проводити лікування данії хворій?

Лікарем приймального відділення приймається рішення госпіталізувати хвору в ендокринологічне відділення для ургентної компенсації цукрової діабета. Втім на фоні лікування стан хворої без динаміки: не дивлячись на поступову нормалізацію показників глюкози та креатиніну крові, жінку продовжує турбувати кашель та фебрильна температура, загальна слабкість. Проведено визначення СРП, котрий перевищував нормальні показники більше, ніж у 5 разів і склав 56 мг/л.

Про що слід думати в першу чергу?

Одним з найбільш загрозливих запальних захворювань для життя хворих з цукровим діабетом є тяжка ІНДШ, а саме пневмонія. Хворій слід повторити рентгенограму ОГП та призначити АБТ.

Хворій була призначена традиційна схема АБТ для лікування НП: цефтріаксон по 2 г на добу внутрішньовенно у комбінації з азитроміцином по 500 мг на добу перорально. Втім через 3 доби стан її не покращився, запальні зміни в крові продовжували наростати. Хвора переведена до пульмонологічного відділення. Не дивлячись на етіотропне лікування, хворій було зроблено забір мокротиння для проведення бактеріологічного дослідження. АБТ замінено на левофлоксацин по 500 мг на добу парентерально; враховуючи госпіталізацію в ендокринологічне відділення в анамнезі за тиждень до даної госпіталізації запідозрено наявність госпітальної синьогнійної інфекції та призначено цефтазидим по 1 г 2 рази в день. Однак стан хворої – без динаміки. За результатами бакпосіву мокротиння – не спостерігається зростання патогенних мікроорганізмів.

Які діагностичні процедури можуть допомогти визначитись з подальшою тактикою ведення хворої?

При неефективності лікування НП стандартними схемами АБТ слід провести КТ легень для виключення ускладнень, а також продовжувати пошук етіологічного збудника, в чому може допомогти аналіз на патогенні збудники методом ПЛР, а також дослідження індукованого мокротиння або БАЛ на визначення патогенів.

Хворій було зроблено КТ ОГП, на якій виявлено абсцес нижньої долі лівої легені (рис. 22), та проведено бронхоскопію, у матеріалах БАЛ було виявлено *Acinetobacter spp.* та анаеробні клостридії, котрі не є характерними збудниками пневмонічного запалення та можуть бути результатом аспірації в дихальні шляхи.

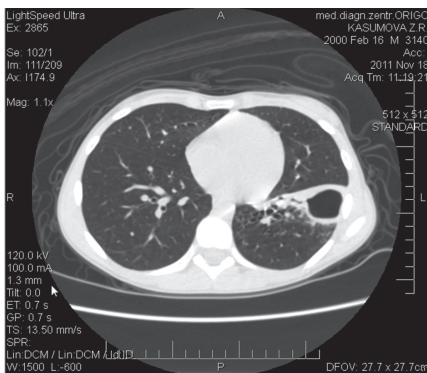


Рис. 22. КТ ОГП хворої К. на 10 день лікування в пульмонологічному відділенні

Які фактори ризику аспіраційної пневмонії є найвпливовішими?

Близько у половини всіх здорових дорослих під час сну спостерігається аспірація невеликої кількості вмісту ротоглотки. За допомогою кашлю, активного циліарного транспорту і нормальних гуморальних і клітинних імунних механізмів невелика кількість вірулентних патогенів зі звичайних глоткових виділень адекватно елімінується та стають небезпечними щодо вірогідності розпочати ІНДШ.

Однак у літніх хворих через знижений мукоциліарний кліренс, зміни в дихальній механіці та супутні захворювання досить часто зустрічається німа аспірація та розвивається пневмонія. Навіть нормальне старіння пов'язане з порушенням ротоглоткового ковтання; це пояснюється збільшеним часом на обробку нервових імпульсів та зменшеним оральним контролем.

Збільшення частоти аспірації також спостерігається у хворих з психічними розладами та після ГПМК. Наявність спеціальної трубки для живлення (назогастральний та постпілоричний зонди, гастростома) не тільки не захищають від бронхіальної аспірації, але й пов'язані частотим розитком пневмонії та смерті від неї [23].

У дослідженні, що включало 505 пацієнтів з НП, госпіталізованих у ВІТ, у тому числі 116 пацієнтів з можливою аспіраційною пневмонією, *Leroy* та ін. виявили у якості найчастішої причини (77%) аспіраційної пневмонії зміни психічного стану (у зв'язку з передозуванням наркотиків, інтоксикацією, судомами тощо). Другою причиною були порушення рефлексів дихальних шляхів і/або шлунково-кишкові проблеми у 19% хворих, тоді як явні симптоми аспірації спостерігалися тільки в 5% випадків.

Фактори, що призводить до колонізації дихальних шляхів, включають в себе антибактеріальну терапію, ендотрахеальну інтубацію, куріння, недостатнє харчування, хірургічні втручання, і будь-які серйозні коморбідні стани.

Коморбідність є важливим фактором, що визначає ризик легеневої інфекції та її прогноз: рак, діабет, хронічні респіраторні розлади, хронічна ниркова недостатність і хронічна серцева недостатність – все це значно підвищує ймовірність ІНДШ.

Зниження слиновиділення, що індуковане антидепресантами, антипаркінсонічними препаратами, діуретиками, гіпотензивними засобами і антигістамінними препаратами, також сприяє ротоглоточній колонізації грамнегативними бактеріями. Захворювання періодонта і постійний зубний наліт чітко визначені факторами ризику для розвитку придбанної аспіраційної пневмонії. Доведено, що ризик аспіраційної пневмонії зменшується при відповідному догляді за станом ротової порожнини, у тому числі, у госпіталізованих хворих.

Після детально розпитування хворої щодо початку захворювання для виявлення факторів ризику аспірації вона повідомила, що незадовго до початку лихоманки мала періостит зубу (флюс), котрий вона самостійно лікувала полосканнями розчину соди з сіллю, та котрий мимовільно дренивався в ротову порожнину. Наявність патогенної клостридіальної флори пов'язана також з імунodefіцит ним станом на фоні цукрового діабету.

Які етіологічні особливості аспіраційної пневмонії?

Декілька досліджень, проведених у 1970-х роках, котрі були присвячені аспіраційній пневмонії з використанням транс-трахеальної аспірації, виявили величезний відсоток анаеробних штамів [20]. Це, швидше за все, було пов'язано із запізнілими мікробіологічними дослідженнями, високим відсотком хворих з хронічним алкоголізмом і, можливо, забрудненням транс-трахеального аспірата ротоглоточною флорою. Результати тих не чисельних останніх досліджень щодо етіології негоспітальної аспіраційної пневмонії показують, що анаеробні штами вкрай рідкісні і що мікробіологічні дані нагадують спектр при НП.

Колонізація верхніх дихальних шляхів грамнегативними бактеріями (*Enterobacteriaceae*, синьогнійна паличка) і грампозитивними бактеріями (золотистий стафілокок) є поширеним станом у літніх людей. У 60–73% всіх хворих пацієнтів похилого віку, котрі були госпіталізовані до ВІТ, були виділені грам негативні збудники, тоді як колонізація верхніх дихальних шляхів золотистим стафілококом сягала 12%.

Хворій було призначено комбіновану парентеральну терапію згідно з антибіотикограмою, що включала імipенем та метронідазол, на фоні якої стан хворої покращився. Через 12 днів вона була успішно виписана з лікарні.

Аналіз випадку

Хвора молода жінка має імунодефіцитний стан, обумовлений цукровим діабетом. На фоні даної патології у якості етіологічного фактора НП можуть виступати нетипові збудники. Крім того, фактором, що сприяє початку деструктивної пневмонії, була аспірація виділень при одонтогенному періоститі.

Ключові моменти

Недивлячись на згадування в різних рекомендаціях з пульмонології, повсюди спостерігається значна гіподіагностика аспіраційної пневмонії. Виявлення чисельних факторів ризику при зборі анамнезу, а також посів мокротиння можуть допомогти не тільки виявити конкретного збудника даної патології, але й визначити необхідний антибактеріальний препарат.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вільцанюк О. О. Порівняльна клініко-лабораторна оцінка пневмоній у наркозалежних хворих та хворих, що не вживали наркотичних засобів / О. О. Вільцанюк // *Алергологія*. – 2009. – № 280. – С. 22–31.
2. Демчук Г. В. Особливості клінічного перебігу негоспітальної пневмонії у осіб молодого віку різних соціальних груп : автореф. ... к-та мед. наук. – Київ, 2003. – 30 с.
3. Дзюблик Я. А. Место некультуральных методов исследования в этиологической диагностике инфекций нижних дыхательных путей / Я. А. Дзюблик // *Український пульмонологічний журнал*. – 2012. – № 1. – С. 57–60.
4. Королева І. М. Пневмонії в осіб з імунодефіцитом (вродженим або набутим) / І. М. Королева, О. С. Більченко, Т. Ю. Химич // *Пульмонологія*. – 2010. – №1. – С. 45–47.
5. Негоспітальна пневмонія у дорослих. Етіологія, патогенез, класифікація, антибактеріальна терапія : методичні рекомендації / Ю. І. Феценко, О. Я. Дзюблик, Ю. М. Мостовой. – Київ, 2004. – 47 с.
6. Негоспітальна пневмонія у дорослих: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія : методичні рекомендації / Ю. І. Феценко, О. Я. Дзюблик, В. П. Мельник. – Київ, 2001. – 56 с.
7. Островський М. М. Клініко-патогенетична характеристика та шляхи оптимізації лікування хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом : автореф. ... д-ра мед. н. – Київ, 2005. – 38 с.
8. Офіційний сайт Державної служби України з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДУ та інших соціально-небезпечних захворювань : [Електронний ресурс]. URL: <http://dssz.gov.ua/index.php/uk/operativna-informaciya> (15 лютого 2013).
9. Перцева Т. О. Клінічні та імунологічні особливості патології нижніх дихальних шляхів в епідемічний період / Т. О. Перцева, Т. В. Кіреєва, К. О. Белослудцева // *Медичні перспективи*. – 2010. – Т.15. – № 2. – С.4–10.
10. Перцева Т. О. Роль маркерів системного запалення (прокальцитоніну та С-реактивного протеїну) в диференціальній діагностиці тяжких негоспітальних пневмоній / Т. О. Перцева, Т. В. Кіреєва, К. О. Белослудцева // *Український пульмонологічний журнал*. – 2012. – № 3. – С. 21–24.
11. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2008–2011 рр. / Національна академія медичних наук України. Центр медичної статистики України МОЗ України. – Київ, 2012. – 5 с.
12. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» : Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. – Київ, 2007. – 146 с.

13. Фещенко Ю. І. Клінічні настанови з діагностики і лікування пацієнтів із негоспітальною пневмонією / Ю. І. Фещенко, О. Я. Дзюблик, Я. О. Дзюблик // *Здоров'я України*. – 2011. – № 20 (273). – С. 29–30.
14. Фещенко Ю. І. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов) / Ю. І. Фещенко [та ін.] // *Український пульмонологічний журнал*. – 2012. – № 4. – С. 5–17.
15. Abouya YL, Beaumel A, Lucas S, et al. Pneumocystis carinii pneumonia. An uncommon cause of death in African patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 617–620.
16. Afessa B, Green B. Bacterial pneumonia in hospitalized patients with HIV infection: the pulmonary complications, ICU support, and prognostic factors of hospitalized patients with HIV (PIP) study. *Chest* 2000; 117: 1017–1022.
17. Almirall J, Bolibar I, Serra-Prat M, et al. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J* 2008; 31: 1274–1284.
18. Almirall J, Rofes L, Serra-Prat M, et al. Oropharyngeal dysphagia is a risk factor for community-acquired pneumonia in the elderly. *Eur Respir J* 2013; 41: 923–928.
19. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388–416.
20. Bartlett JG, Gorbach SL, Finegold SM. The bacteriology of aspiration pneumonia. *Am J Med* 1974; 56: 202–207.
21. Brito V, Niederman MS. How can we improve the management and outcome of pneumonia in the elderly? *Eur Respir J* 2008; 32: 12–14.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Monitoring selected national HIV prevention and care objectives by using HIV surveillance data – United States and 6 dependent areas, 2011. HIV Surveillance Supplemental Report 2013; 18 (No. 5). <http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/surveillance> Date last accessed: May 2014. Date last updated: October 2013.
23. Chalmers JD, Rother C, Salih W, et al. Healthcare associated pneumonia does not accurately identify potentially resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013 [In press DOI: 10.1093/cid/cit734].
24. Cilloñiz C, Polverino E, Ewig S, et al. Impact of age and comorbidity on cause and outcome in community-acquired pneumonia. *Chest* 2013; 144: 999–1007.
25. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39: 165–228.
26. El-Solh AA, Aquilina AT, Dhillon RS, et al. Impact of invasive strategy on management of antimicrobial treatment failure in institutionalized older people with severe pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1038–1043.
27. Ewig S. The pneumonia triad. In: Chalmers JD, Pletz MW, Aliberti S, eds. *Community-Acquired Pneumonia*. *Eur Respir Monogr* 2014; 63: 13–24.

28. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf Date last updated: February 20, 2013.
29. Hilker R, Poetter C, Findeisen N, et al: Nosocomial pneumonia after acute stroke: implications for neurological intensive care medicine. *Stroke* 2003;34:975–981.
30. Lakshminarayan K, Tsai AW, Tong X, et al: Utility of dysphagia screening results in predicting poststroke pneumonia. *Stroke* 2010; 41:2849–2854.
31. Liapikou A, Polverino E, Ewig S, et al. Severity and outcomes of hospitalised community-acquired pneumonia in COPD patients. *Eur Respir J* 2012; 39: 855–861.
32. Morris A, Crothers K, Beck JM, et al. An official ATS workshop report: emerging issues and current controversies in HIV-associated pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2011; 8: 17–26.
33. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf Date last accessed: May 2014. Date last updated: July 8, 2013.
34. Prass K, Meisel C, Hoflich C, et al: Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J Exp Med* 2003;198:725–736.
35. Probst M, Ries H, Schmidt-Wieland T, et al. Detection of *Pneumocystis carinii* DNA in patients with chronic lung diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 644–645.
36. Remington LT, Sligl WI. Community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20: 215–224.
37. Sattler FR, Cowan R, Nielsen DM, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with pentamidine for treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A prospective, noncrossover study. *Ann Intern Med* 1988; 109: 280–287.
38. Satzke C, Turner P, Virolainen-Julkunen A, et al. Standard method for detecting upper respiratory carriage of *Streptococcus pneumoniae*: updated recommendations from the World Health Organization Pneumococcal Carriage Working Group. *Vaccine* 2013; 32: 165–179.
39. Smith MD, Derrington P, Evans R, et al. Rapid diagnosis of bacteremic pneumococcal infections in adults by using the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test: a prospective, controlled clinical evaluation. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2810–2813.

40. Von Baum H, Welte T, Marre R, et al. Community-acquired pneumonia through Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: Diagnosis, incidence and predictors. *Eur Respir J*. 2010 Mar;35(3):598–605.
41. Werno AM, Anderson TP, Murdoch DR. Association between pneumococcal load and disease severity in adults with pneumonia. *J Med Microbiol* 2012; 61: 1129–1135.
42. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: Suppl. 6, E1–E59.

Наукове видання

ПЕРЦЕВА Тетяна Олексіївна,
КІРЄЄВА Тетяна Володимирівна,
БЄЛОСЛУДЦЕВА Ксенія Олегівна,
ЧЕРКАСОВА Ольга Григорівна

ФЕНОТИПИ ПНЕВМОНІЙ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД
на особливості етіології,
діагностики та лікування хворих
на негоспітальну пневмонію
за наявності факторів ризику

Навчальний посібник

Відповідальна за випуск О.В. Вінниченко
Макет та верстка Misheal_D

Здано на складання 20.04.17. Підписано до друку 29.04.17.
Формат 60х90/16. Папір офсетний. Гарнітура SchoolBookC.
Друк офсетний. Ум. друк. арк. 11,5. Тираж 200 прим. Замовлення № 04/16.

Видавець і виготовлювач видавництво «ГЕРДА»,
49000, м. Дніпро, пр. Д. Яворницького, 60
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 397 від 03.04.2001
www.book-shop.in.ua

ISBN 978-617-7097-71-5

