ZU_2013_20.qxd 06.11.2013 17:53 Page 38

Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія в дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія

Клінічні настанови

Укладачі
Юрій Іванович Фещенко, академік НАМН України, д.м.н., професор
Олександр Ярославович Дзюблик, д.м.н., професор
Ярослав Олександрович Дзюблик, к.м.н.
Тетяна Олексіївна Перцева, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор
Юрій Михайлович Мостовой, д.м.н., професор
Олександр Олександрович Мухін, к.м.н.
Максим Миколайович Пилипенко, к.м.н.
Сергій Сергійович Сімонов, к.м.н.
Ростислав Євгенович Сухін, к.м.н.
Ігор Порфирійович Шлапак, д.м.н., професор
Валерія Валеріївна Дмитриченко

Проект до обговорення

Продовження. Початок у № 2, 4, 6, 8, 18, 19 / 2013.

За наявності факторів ризику затяжного перебігу НП за умови клінічного покращення через 4 тиж доцільно провести контрольне рентгенологічне дослідження органів грудної клітки. Якщо ознаки клінічного покращення відсутні та/або у пацієнта наявні фактори ризику затяжного перебігу НП, показане негайне додаткове обстеження хворого: КТ органів грудної клітки, фібробронхоскопія та ін. (рис. 4).

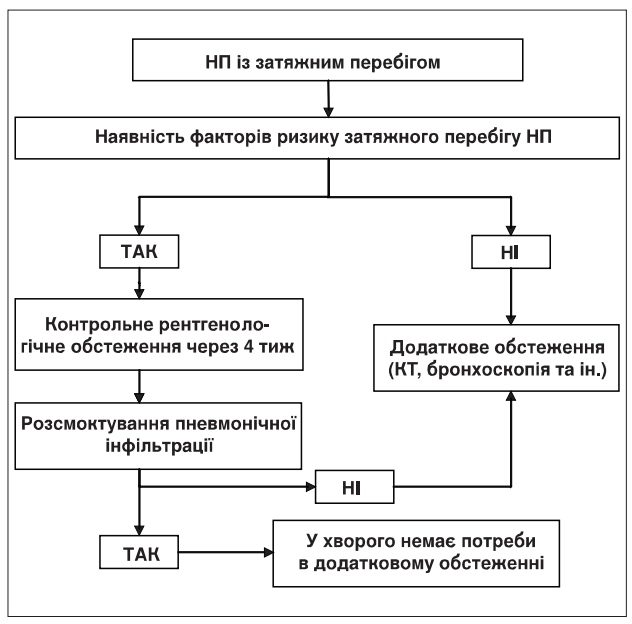

Рис. 4. Схема обстеження пацієнта з НП із затяжним перебігом

2.17. Профілактика

Для профілактики НП використовують антипневмококову та протигрипозну вакцини. Доцільність застосування першої з них пояснюється перш за все тим, що S. pneumoniae залишається провідним збудником НП у дорослих та, незважаючи на доступну ефективну АБТ, зумовлює високий рівень захворюваності і летальності. З метою специфічної профілактики інвазивної пневмококової інфекції, у тому числі пневмококової НП із вторинною бактеріємією, використовують вакцину. Цільові категорії осіб, яким рекомендується проведення антипневмококової вакцинації, наведені в таблиці 17.

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

– особи віком понад 50 років;

– особи, які проживають у будинках тривалого догляду;

– пацієнти з хронічними бронхолегеневими та серцево-судинними захворюваннями;

– дорослі, які підлягають постійному медичному нагляду і які лікувалися стаціонарно в попередньому році з приводу метаболічних порушень (у тому числі цукрового діабету), захворювань нирок, гемоглобінопатії, імунодефіцитного стану (ВІЛ-інфекції);

– жінки у II-III триместрах вагітності.

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

– лікарі, медсестри та інший персонал лікарень і амбулаторних закладів;

– співробітники відділень тривалого догляду;

– члени родин (у тому числі діти) осіб, які належать до груп ризику;

– медичні працівники, які здійснюють догляд вдома за особами, які належать до груп ризику.

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

Таблиця 17. Рекомендації з використання некон'югованої антипневмококової вакцини

Популяції, яким рекомендована вакцинація	Ревакцинація*
Пацієнти віком понад 65 років без імунодефіциту	Друга доза рекомендована, якщо вакцина була отримана більш ніж 5 років тому і на момент її застосування пацієнту було менше 65 років
Особи віком від 2 до 65 років із хронічними захворюваннями: – легень (наприклад, ХОЗЛ); – цукровим діабетом; – алкогольною залежністю; – печінки (цироз); – нирок.	Не рекомендується
Особи віком від 2 до 65 років із функціональною або органічною аспленією (наприклад, із серповидноклітинною анемією, після спленектомії)	У віці більше 10 років рекомендована ревакцинація через 5 років після введення попередньої дози
Особи віком від 2 до 65 років, які проживають у певних умовах оточуючого середовища або в особливому соціальному середовищі	Не рекомендується
Особи з імунодефіцитними станами віком від 2 років, у тому числі з: – ВІЛ-інфекцією; – лейкемією; – хворобою Ходжкіна; – множинною мієломою; – генералізованими злоякісними новоутвореннями; – імуносупресивною терапією (включно з хіміотерапією); – хронічною нирковою недостатністю; – нефротичним синдромом; – органною недостатністю або трансплантатом кісткового мозку	Одноразова ревакцинація, якщо минуло як мінімум 5 років з моменту отримання першої дози

3. Госпітальна (нозокоміальна) пневмонія

3.1. Визначення та класифікація ГП

Госпітальна (нозокоміальна) пневмонія (ГП) – захворювання, що характеризується появою на рентгенограмі нових вогнищево-інфільтративних змін у легенях через ≥48 год після госпіталізації в поєднанні з клінічною симптоматикою (новою хвилею лихоманки, гнійним мокротинням або гнійним виділенням із трахеобронхіального дерева, лейкоцитозом та ін.), яка підтверджує їх інфекційну природу, за виключенням інфекцій, що знаходилися в інкубаційному періоді на момент надходження хворого до стаціонару.

Значне розмаїття збудників ГП і об'єктивні труднощі мікробіологічної діагностики диктують необхідність пошуку критеріїв, які б дозволили з достатньою ймовірністю передбачати етіологічні чинники захворювання і призначати адекватну емпіричну АБТ пацієнтам з ГП.

На жаль, широке коло збудників ГП із невизначеним рівнем їх антибіотикорезистентності (особливо за відсутності даних локального моніторингу) зумовлює великі труднощі розробки оптимальних схем лікування.

Сьогодні у світі частіше використовують класифікацію ГП, критеріями якої є термін розвитку захворювання, ступінь тяжкості перебігу та наявність чи відсутність факторів ризику полірезистентних збудників.

За цією класифікацією виділяють такі види ГП

1. Власне ГП:

• **рання ГП** – виникає протягом перших 5 днів (>48-120 год) від моменту госпіталізації і зумовлена збудниками, які були у хворого ще до надходження до стаціонару, – S. pneumoniae, H. influenzae, метицилінчутливим S. aureus (MSSA) та іншими представниками нормальної мікрофлори порожнини ротоглотки. Найчастіше ці збудники є чутливими до антимікробних препаратів, що традиційно використовують, а пневмонія має більш сприятливий прогноз;

• **пізня ГП** – розвивається не раніше 6-го дня госпіталізації (>120 год) і спричинена власне госпітальною мікрофлорою з більш високим ризиком наявності високовірулентних і полірезистентних збудників, таких як P. aeruginosa, Acinetobacter spp., представники родини Enterobacteriaceae, метицилінрезистентний S. aureus (MRSA). Така ГП характеризується менш сприятливим прогнозом.

2. Вентиляторасоційована пневмонія (ВАП).

3. ГП у пацієнтів із вираженими порушеннями імунітету:

а) у реципієнтів донорських органів;

б) у пацієнтів, що отримують цитостатичну терапію.

4. Аспіраційна пневмонія.

Пневмонія, асоційована з наданням медичної допомоги, визначається як пневмонія у будь-якого пацієнта, який був госпіталізований на ≥2 доби протягом 90 днів до нинішньої інфекції; проживав у будинку для людей похилого віку або довгострокового догляду; отримував в/в антибактеріальну терапію, хіміотерапію або місцеве лікування рани протягом останніх 30 днів або відвідував відділення для гемодіалізу. Термін має деяке поширення в зарубіжних погоджувальних документах, але в цих рекомендаціях такий тип пневмонії окремо не виділяється.

Однак слід відзначити, що врахування лише терміну виникнення ГП без аналізу факторів ризику наявності бактерій із високим рівнем резистентності до антибіотиків має обмежене значення. Хворі на ранню ГП за наявності цих факторів повинні лікуватися як за наявності пізньої ГП.

Виділяють такі фактори ризику, що характеризуються високою ймовірністю наявності полірезистентних збудників у хворих на ГП:

• антимікробна терапія, яку проводили ≥2 доби протягом останніх 3 міс;

• висока поширеність антибіотикорезистентності серед основних збудників у позалікарняних умовах та/або в цьому відділенні стаціонару;

• госпіталізація терміном на ≥2 доби протягом останніх 3 міс;

• перебування в будинках тривалого догляду (будинках для людей похилого віку, інвалідів та ін.);

• проведення інфузійної терапії в домашніх умовах;
• хронічний діаліз протягом попередніх 30 днів;
• лікування ран у домашніх умовах;
• наявність у члена сім'ї захворювання, викликаного полірезистентним збудником;
• наявність імунодефіцитного стану та/або проведення імуносупресивної терапії;
• ГРДС;

Надмірно поширена практика застосування в стаціонарах, і в першу чергу у ВІТ, антибіотиків із профілактичною метою, особливо під час проведення ШВЛ, призводить до того, що поняття ранньої ГП застосовують лише до досить вузької групи хворих, у яких пневмонія розвинулася на 3-5-ту добу перебування в стаціонарі та за відсутності факторів ризику полірезистентної флори (не отримували АБП, не перебували на стаціонарному лікуванні тощо).

ВАП – пневмонія, яка виникла через 48 год від початку ШВЛ за відсутності легеневої інфекції на момент інтубації.

ВАП також підрозділяють на **ранню** (розвивається упродовж перших 5 днів перебування на ШВЛ) і **пізню** (розвивається після 5 днів перебування на ШВЛ). У випадку ранньої ВАП найбільш імовірними збудниками є S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus (MSSA) та інші представники нормальної мікрофлори порожнини рота. Розвиток пізньої ВАП зумовлений P. aeruginosa, Acinetobacter spp., представниками родини Enterobacteriaceae і зрідка MRSA. У 40% випадків ВАП має полімікробну етіологію.

Вкрай важливою є об'єктивна оцінка тяжкості перебігу ГП для своєчасного виявлення пацієнтів, які мають потребу в невідкладній інтенсивній терапії. Виділення хворих на ГП із тяжким перебігом в окрему групу зумовлене високим рівнем летальності таких пацієнтів, наявністю в них тяжкої фонової патології, особливостями етіології захворювання та окремими особливостями до АБТ.

Виділяють малі та великі (незначущі та значущі) критерії тяжкого перебігу ГП.

До малих критеріїв тяжкого перебігу ГП належать такі:
• частота дихання ≥30 за 1 хв;
• порушення свідомості; SpO_2 <90% (за даними пульсоксиметрії), PaO_2 <60 мм рт. ст.;
• систолічний артеріальний тиск <90 мм рт. ст.;
• двобічне або багаточасткове ураження легень, порожнини розпаду, плевральний випіт;
• швидке прогресування вогнищево-інфільтративних змін у легенях (збільшення розмірів інфільтрації ≥50% протягом найближчих 2 діб);
• гостра ниркова недостатність (кількість сечі <80 мл за 4 год, рівень креатиніну в сироватці крові >0,18 ммоль/л або концентрація азоту сечовини >7 ммоль/л (азот сечовини – сечовина (ммоль/л) / 2,14) за відсутності хронічної ниркової недостатності).

Великі критерії тяжкого перебігу ГП:
• потреба в проведенні ШВЛ;
• септичний шок або необхідність введення вазопресорних препаратів.

Про тяжкий перебіг ГП свідчить наявність у хворого не менше двох малих або одного великого критеріїв, кожен із яких достовірно підвищує ризик розвитку летального кінця. У таких випадках рекомендується невідкладна госпіталізація хворих у ВІТ.

Згідно з останніми рекомендаціями Спілки інфекційних захворювань при Американській торакальній асоціації критерієм тяжкого перебігу НП (ГП) та показанням до переведення хворого до ВІТ є наявність одного з вищенаведених великих критеріїв або трьох із наступних дев'яти малих критеріїв:
• частота дихання ≥30 за 1 хв;
• PaO_2/FiO_2 ≤250;
• двобічне або багаточасткове ураження легень;
• пригнічення свідомості або дезорієнтація;
• гостра ниркова недостатність;
• лейкопенія $<4\times10^9$/л;
• тромбоцитопенія $<100\times10^9$/л;
• гіпотермія <36 °С;
• артеріальна гіпотензія (систолічний АТ <90 мм рт. ст.), яка потребує «агресивної» рідинної ресусцитації.

Для першочергового впровадження в клінічну практику можуть бути рекомендовані оцінка наявності великих та малих критеріїв тяжкості, а також шкала CRB-65, які є простішими у використанні, ніж більш громіздкі шкали, такі як SMART-COP, PORT та PSI, та практично не поступаються їм у діагностичній та прогностичній цінності.

3.2. Епідеміологія ГП

Досі ГП не належить до переліку захворювань, що підлягають обов'язковій реєстрації, тому офіційних показників поширеності її в Україні немає. Однак, за даними низки дослідників, у тому числі вітчизняних, ГП розвивається у 0,5-1% госпіталізованих хворих. ГП є другою за частотою (після інфекцій сечових шляхів) внутрішньолікарняною інфекцією і найчастіше буває бактеріальної природи. Рівень захворюваності на ГП залежить від багатьох факторів, а саме: віку пацієнтів, тяжкості перебігу основного і супутніх захворювань, об'єму інвазивних втручань тощо. Захворюваність серед госпіталізованих пацієнтів у віці <35 років становить близько 0,5%, у той же час серед осіб >65 років – >1,5%. Серед пацієнтів хірургічних відділень і ВІТ цей показник зростає до 15-20% випадків, а серед хворих, які знаходяться на ШВЛ, – до 18-60%. Виникненню ГП у пацієнтів ВІТ сприяють прогресування основного захворювання, тяжкий стан, похилий вік, наявність супутніх захворювань, профіль лікувального закладу і перебування у ВІТ. Важливими чинниками ризику розвитку ГП є вік >70 років, клінічно значущі супутні захворювання, ХОЗЛ, виснаження, порушення свідомості, тривала госпіталізація. Кожен день перебування пацієнта на ШВЛ збільшує ризик розвитку ГП на 1-3%. У 9-27% пацієнтів, які знаходяться на ШВЛ, розвивається ГП – так звана ВАП. Ризик виникнення ВАП із кожною добою перебування на ШВЛ збільшується на 3%/добу протягом перших 5 діб вентиляції, а потім на 2%/добу протягом періоду з 6-ї по 10-ту добу і на 1%/добу в більш довгий термін перебування на ШВЛ. Вірогідність розвитку пневмонії у хворих, які знаходяться на ШВЛ, в 6-21 раз вища, ніж у хворих, які не перебувають на ШВЛ. Приєднання ВАП є несприятливим прогностичним фактором, який підвищує летальність у 2-10 разів для цієї групи пацієнтів.

Летальність пацієнтів із ГП коливається в межах 10-30%, а серед хворих, які знаходяться на ШВЛ, може досягати 70%. Незважаючи на такий високий рівень летальності хворих на ГП, летальний випадок не завжди є прямим наслідком цього захворювання. Летальність, що пов'язана з ГП, чи атрибутивна летальність, визначається як частка смертельних випадків із ГП, які б не виникли за відсутності цієї інфекції. За результатами проведених досліджень серед загальної кількості померлих хворих, у яких було встановлено ГП, лише в 25-50% випадків смерть виявилася безпосереднім результатом цієї недуги. Легенева інфекція часто є проявом термінального стану і може трактуватись як смерть із пневмонією, а не від пневмонії, при цьому рівень смертності від пневмонії може бути дуже низьким серед хворих із нетяжким перебігом основного захворювання, але різко зростає у разі несвоєчасної та/або неадекватної АБТ, бактеріємії і якщо етіологічним агентом є P. aeruginosa чи Acinetobacter spp.

Наявність ГП подовжує термін перебування хворого в стаціонарі на 7-9 днів і призводить до значного збільшення вартості лікування.

Поширеність госпітальної інфекції відрізняється не тільки в різних країнах чи регіонах, а й у лікувальних установах і навіть в окремих відділеннях. У зв'язку з цим украй важливо контролювати епідемічну ситуацію в конкретному стаціонарі та відповідним чином корегувати лікування пацієнтів із госпітальною інфекцією. Особливо актуальною є проблема госпітальної інфекції у хворих ВІТ, хірургічних та опікових відділень тощо.

3.3. Етіологія та патогенез ГП

Найбільш частою причиною ГП є бактеріальні збудники, причому нерідко мають місце полімікробні асоціації.

В етіології ГП найбільш значущими є грамнегативні бактерії (у 50-70% випадків), серед яких частіше за інших зустрічаються P. aeruginosa та представники родини Enterobacteriaceae (в першу чергу Klebsiella spp. і Enterobacter spp., а також Escherichia coli, Serratia spp., Proteus spp.).

S. aureus займає друге місце серед збудників ГП після грамнегативної мікрофлори.

P. aeruginosa, збудники родини Enterobacteriaceae, S. aureus у переважній більшості є стійкими до антибактеріальних препаратів різних класів. Вони мають складні і різноманітні механізми резистентності, з яких найбільш важливими є вироблення β-лактамаз розширеного спектра дії (extended spectrum β-lactamase – ESBL), модифікація мішені дії антибіотиків та ін., що і визначає високу їх стійкість до β-лактамних антибіотиків. Часто збудниками ГП, особливо у хворих ВІТ, є неферментуючі мікроорганізми, такі як Acinetobacter spp., C. meningosepticum, S. maltophilia, B. cepacia, що мають своєрідний спектр природної стійкості до АБП.

Анаеробні бактерії (грамнегативні облігатні анаероби) – B. fragilis, B. melaninogenicus, F. nucleatum – виділяють у 10-30% випадків ГП. Ці мікроорганізми викликають, як правило, тяжку і ранню деструкцію легеневої тканини (абсцес, гангрену). Зазвичай поряд з анаеробною мікрофлорою в лабораторному матеріалі присутні конкуруючі аеробні бактерії.

У 5-10% випадків ГП етіопатогеном є інші мікроорганізми, включаючи S. pneumoniae, H. influenzaeta, C. pneumoniae, що найчастіше стають причиною ранньої ГП у хворих без факторів ризику наявності полірезистентних збудників.

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

Аспергільоз виявляють, як правило, в ослаблених хворих. Зазвичай це особи з пригніченим клітинним імунітетом та/або нейтропенією. Аспергільоз можна запідозрити, якщо за наявності відповідних факторів ризику на комп'ютерних томограмах з'являється характерна картина – вогнищеве ураження легень із розпадом. Інші грибкові інфекції істотного значення в походженні ГП не мають. Часто з матеріалів, взятих у хворих, які знаходяться в стаціонарі, виділяють Candida spp., але, як правило, у таких випадках мова йде не про інфікування, а про контамінацію.

У хворих на ГП віруси досить рідко є причиною цього захворювання. У дорослих імунокомпетентних хворих етіологічним чинником ГП можуть бути віруси грипу А і В, респіраторно-синцитіальний вірус. У осіб із порушеннями клітинного імунітету збудником ГП може бути цитомегаловірусна інфекція, а за наявності тяжких імунологічних порушень – P. jirovecі та патогенні гриби.

У секреті дихальних шляхів хворих, які перебувають у стаціонарі, досить часто присутній S. epidermidis. Однак його патогенні властивості по відношенню до легень не встановлені, і ця мікробіологічна знахідка, за даними багатьох досліджень, може не враховуватися.

Наведені вище дані щодо етіології ГП є досить орієнтовними. Частота полірезистентних збудників ГП у різних стаціонарах варіює і залежить також від популяції пацієнтів, терміну розвитку ГП, тяжкості стану хворого тощо. Це свідчить про необхідність проведення локального епідеміологічного нагляду за етіологічним спектром нозокоміальних інфекцій і моніторингу резистентності збудників ГП та інших нозокоміальних інфекцій.

Під час вибору АБП для емпіричної антибактеріальної терапії хворих на ГП клініцисти повинні орієнтуватися на спектр імовірних збудників та дані щодо їх резистентності в тих відділеннях лікувального закладу, де перебувають пацієнти з ГП.

Патогенез ГП є багатофакторним, зумовлений чинниками, які часто взаємодіють між собою.

Обов'язковими умовами розвитку ГП є такі:
• зниження ефективності захисних механізмів організму людини (кашлю, мукоциліарного кліренсу, місцевого імунітету тощо), що зумовлене основним захворюванням, оперативним втручанням, інтубацією трахеї, проведенням ШВЛ із неадекватними параметрами вентиляції та ін.;
• масивна доза мікроорганізмів та/або їх підвищена вірулентність (проникнення в дихальні шляхи навіть поодиноких високовірулентних мікроорганізмів, стійких до дії захисних механізмів макроорганізму, також може призводити до розвитку ГП).

Далі буде.