

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

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

Клінічні настанови

Укладачі
Юрій Іванович Феценко, 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, 18-20, 22, 23/2013

3.5.1. Рентгенологічне обстеження

За можливості пацієнтам із підозрою на ГП необхідно зробити рентгенографію органів грудної клітки у двох проекціях (задньопередній та боковій) із метою підвищення інформативності цього методу обстеження. У хворих із ВАП, які перебувають на ШВЛ, як правило, обмежуються рентгенографією задньопередньої проекції, проте дослідження проводять частіше (в стандартах медичної допомоги більшої провідних клінік рекомендують щоденний рентгенконтроль). Цінність рентгенологічного дослідження не обмежується тільки фактом візуалізації пневмонічної інфільтрації, тобто верифікацією діагнозу пневмонії (як правило, за наявності відповідних клінічних ознак). Вкрай важливою є оцінка динаміки патологічного процесу та повноти одужання, а також можливість проведення диференціальної діагностики з іншими захворюваннями. Ступінь вираженості рентгенологічних змін (поширеність інфільтрації, наявність або відсутність плеврального випоту і порожнини розпаду), як правило, відповідає ступеню тяжкості перебігу захворювання і може бути критерієм під час вибору АБТ.

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

3.5.2. Лабораторне обстеження

Дані клінічного аналізу крові не дозволяють визначити потенційного збудника пневмонії. Однак лейкоцитоз $>10-12 \times 10^9/\text{л}$ та зсув лейкоцитарної формули вліво (палічкочайдерних нейтрофілів $>6\%$) свідчать про високу ймовірність бактеріальної інфекції, а лейкопенія $<3 \times 10^9/\text{л}$ або лейкоцитоз $>25 \times 10^9/\text{л}$ є несприятливими прогностичними ознаками ГП.

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

У хворих з ознаками дихальної недостатності, що зумовлена поширеною пневмонічною інфільтрацією, масивним плевральним випотом, розвитком пневмонії на тлі ХОЗЛ, необхідно визначити **насиченість крові киснем або газів артеріальної крові**. Гіпоксемія – $\text{SpO}_2 < 90\%$ або $\text{PaO}_2 < 60 \text{ мм рт. ст.}$ (під час дихання кімнатним повітрям) – є прогностично несприятливою ознакою і свідчать про необхідність лікування хворого в умовах ВІТ. Дослідження газів капілярної крові має відносну діагностичну цінність, недостатню відтворюваність і часто не відповідає змінам газів артеріальної крові.

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

Серологічне дослідження крові має обмежену діагностичну цінність і, як правило, під час обстеження пацієнтів з підозрою на ГП не використовується. Ці дослідження мають більш епідеміологічне значення, хоча в ряді випадків можуть виявитися корисними в ретроспективній діагностиці, наприклад, легіонельозної інфекції.

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

3.5.3. Мікробіологічна діагностика

Мікробіологічну діагностику ГП доцільно проводити якнайшвидше, по можливості до початку АБТ. Однак, незважаючи на труднощі проведення мікробіологічного дослідження в повному обсязі, не слід зволікати з призначенням АБТ.

Якщо АБТ вже проводиться, вона не повинна змінюватися перед забором матеріалу. Також недоцільно тимчасово припиняти терапію для проведення діагностичних досліджень.

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

Дослідження гемокультури не є обов'язковим у всіх пацієнтів із підозрою на ГП, оскільки чутливість та специфічність цього методу поступається мікробіологічному дослідженню трахеального аспірату та матеріалу бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ). Воно показане в найбільш тяжких пацієнтів із підозрою на ВАП та бактеріємію. Посів венозної крові, по можливості, слід проводити до початку АБТ. Якщо цього зробити не вдається, то посів бажано проводити під час епізоду підвищення температури (на піку гіпертермії). Під час забору крові слід дотримуватися класичних правил асептики й обробляти місце забору 70% етиловим спиртом, потім 1-2% розчином йоду. У дорослих пацієнтів проводять забір 2 зразків крові (з 2 різних вен не менше 20 мл крові на кожен зразок), оскільки це істотно підвищує частоту виявлення збудників інфекції. На жаль, чутливість цього методу не перевищує 10-25%, а специфічність обмежується великою ймовірністю того, що в госпіталізованих пацієнтів (особливо у важкохворих) можуть мати місце численні джерела бактеріємії. Відповідно, виділені з крові мікроорганізми можуть розглядатися як збудники ГП лише за умови їх виділення в матеріалі з нижніх дихальних шляхів.

На думку більшості авторів, діагностична цінність досліджуваного матеріалу залежить від способу його одержання. Найменшу діагностичну значимість мають результати дослідження транстрахеального аспірату, мазків, отриманих з інтубаційних трубок, зіву, через трахеостому. Вищу діагностичну цінність має мокротиння, отримане під час глибокого відкашлювання; рідина БАЛ і вміст, отриманий під час бронхоскопії з використанням захищених щіток. Діагностично значуща концентрація потенційного патогену в досліджуваному матеріалі наведена в таблиці 17.

Таблиця 17. Діагностично значуща концентрація потенційного патогену в досліджуваному матеріалі хворих на ГП

Вид матеріалу	Концентрація патогену, КУО/мл
Мокротиння	$\geq 10^5$
Матеріал, отриманий у разі БАЛ	$\geq 10^4$
Матеріал, отриманий за допомогою захищених щіток	$\geq 10^3$
Матеріал, отриманий під час ендотрахеальної аспірації	$\geq 10^5$

Мікробіологічне дослідження мокротиння (бактеріоскопія пофарбованих за Грамом мазків, а також посів) в Україні застосовується рідко, проте в інших країнах залишається найбільш часто використовуваним методом для визначення етіології пневмонії. Специфічність цього методу залежить від методу отримання мокротиння. Специфічність дослідження пофарбованого за Грамом зразка мокротиння, яке відкашляв хворий, коливається в межах 0-30%. Це пояснюється контамінацією зразків мокротиння мікрофлорою, що звичайно колонізує ротоглотку / верхні дихальні шляхи у госпіталізованих пацієнтів. Разом із тим під час ендотрахеальної аспірації зразок беруть із використанням спеціальних наборів, що робить діагностичну цінність цього методу значно вищою.

На сьогодні основне призначення культурального дослідження мокротиння – виявлення стійких до антибіотиків штамів імовірних збудників ГП.

Підвищити інформативність цього методу дослідження і уникнути низки помилок можливо за суворого дотримання правил збору мокротиння і проведення його макро- і мікроскопічної оцінки перед посівом на поживні середовища.

Правила збору і транспортування мокротиння

- Мокротиння збирають до прийому їжі (до початку АБТ забір може здійснюватися в будь-який час);
- перед збором мокротиння ретельно прополоскати ротоглотку кип'яченою водою;
- пацієнта доцільно проінструктувати про необхідність одержання вмісту нижніх відділів дихальних шляхів, а не вмісту рото- чи носоглотки. Для мікробіологічного дослідження найбільше підходить мокротиння, виділене після інтенсивного кашлю. Якщо мокротиння не виділяється, то кашель провокують інгаляцією розпиленого ультразвуком сольового розчину;
- збір мокротиння необхідно здійснювати в стерильних контейнерах;
- проби мокротиння можна зберігати за кімнатної температури не більше 2 год.

Бактеріологічне дослідження проводять після оцінки пофарбованого за Грамом мазка за наявності в ньому >25 лейкоцитів і <10 епітеліальних клітин за малого збільшення ($\times 100$). В іншому випадку мазок відображає вміст ротової порожнини. Виявлення в мазку значної кількості грампозитивних чи грамотригативних мікроорганізмів із типовою морфологією може служити орієнтиром для вибору емпіричної терапії.

В інтубованих пацієнтів із підозрою на ГП для мікробіологічного дослідження часто використовують матеріал, який отриманий під час ендотрахеальної аспірації. За своєю чутливістю і специфічністю ендотрахеальна аспірація подібна до більш інвазивних методів (БАЛ, щітчастої біопсії), але може бути використана тільки в інтубованих хворих або у хворих із трахеостомою. Окрім встановлення вірогідного збудника ГП, вагоме значення мікробіологічного дослідження ендотрахеального аспірату полягає у виключенні невизначених мікроорганізмів (у випадку негативних результатів дослідження) з переліку ймовірних збудників ГП. Так, відсутність у матеріалі *Pseudomonas spp.* вказує на крайню низьку ймовірність синьогнійної етіології захворювання. У разі кількісної оцінки діагностично значущим є титр мікробних тіл 10^5 КУО/мл та більше. У випадку перевищення зазначеного граничного значення мікробного обсіменіння значно зростає специфічність дослідження (до 95%), але одночасно істотно знижується його чутливість – до 43%.

Роль інвазивних діагностичних методів за обстеження пацієнтів із клінічно передбачуваною ГП залишається суперечливою. Найбільш інформативними з них є захищена браш-біопсія слизової бронхів. Цей метод

полягає у використанні захищеного катетера-щітки, що висувається приблизно на 3 см із кінця бронхоскопу в потрібний субсегментарний відділ бронхіального дерева. Якщо при цьому візуалізується гнійний секрет, то щітка повертається в ньому кілька разів; після забору матеріалу щітка втягується у внутрішню канюлю, остання – у зовнішню, після чого катетер втягується з внутрішнього каналу фібробронхоскопу. Після очищення канюлі 70% розчином етилового спирту вона відрізається стерильними ножицями, поміщається у флакон, який містить 1 мл транспортного середовища, і максимально швидко доставляється в мікробіологічну лабораторію. Діагностично значущим рівнем мікробного обсіменіння, що розділяє колонізацію та інфекцію, є титр мікробних тіл $\geq 10^6$ КУО/мл, при цьому чутливість і специфічність захищеної браш-біопсії досягають 82 і 89% відповідно. На жаль, відтворюваність цього методу в того ж самого хворого є невисокою. Ще одна обставина, яка обмежує діагностичну цінність захищеної браш-біопсії, – зниження кількості мікробних тіл у випадку попередньої АБТ.

На відміну від так званої захищеної браш-біопсії під час дослідження зразка, отриманого за проведення БАЛ, можна судити про мікробне обсіменіння величезної кількості альвеол (10^6). Чутливість і специфічність дослідження зразка БАЛ за умови мікробних тіл $> 10^6$ КУО/мл досягають 91 і 100% відповідно.

Очевидно, що роль і місце неінвазивних та інвазивних (захищена браш-біопсія, БАЛ) діагностичних методів під час обстеження пацієнтів із підозрою на ГП повинні визначитися з урахуванням клінічної доцільності, наявності в клініці відповідного обладнання та можливості їх застосування. При цьому варто мати на увазі, що впровадження мікробіологічної діагностики з метою мінімізувати частоту несправжньо-позитивних випадків ГП не дає очікуваного результату у випадках високої ймовірності діагнозу захворювання з клініко-рентгенологічних позицій. Кінцевою межею, яка визначає діагностичну цінність неінвазивних і інвазивних методів дослідження, є результати лікування. Однак і дотепер не отримано доказів, які б свідчили про поліпшення кінцевого результату у хворих на ГП під час проведення агресивної діагностичної тактики.

3.6. АБТ хворих на ГП

Діагноз ГП – безумовне показання для застосування антибіотиків, які є основою лікування у таких хворих. АБТ необхідно починати одразу після встановлення діагнозу. Абсолютно неприйнятним є зволікання з терміновим призначенням антибіотиків пацієнтам із тяжким перебігом ГП через відсутність результатів бактеріоскопії і посіву мокротиння, оскільки затримка введення першої дози антибіотика на 4 год і більше зумовлює значне підвищення летальності серед таких хворих (результати досліджень останніх років довели негативний вплив на ефективність лікування хворих на ГП затримки з початком АБТ навіть на 1 год).

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

Критерієм адекватності АБТ є активність застосованого антибіотика у відношенні до всіх імовірних та/або виявлених мікроорганізмів (за винятком *P. aeruginosa*, у відношенні до якої повинні бути активними не менше двох антибіотиків).

3.6.1. Антибактеріальні препарати для лікування хворих на ГП

Пеніциліни

На сьогодні в групі пеніцилінів немає препаратів, що мають достатню активність проти основних збудників ГП. Антистафілококові пеніциліни (наприклад, оксацилін) мають природну клінічно значущу активність тільки у відношенні до *Staphylococcus* spp., а останні в багатьох ВІТ часто є стійкими до цих антибіотиків.

Інгібіторзахищені амінопеніциліни

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

Мікробіологічною цінністю ампіцилін/сульбактаму є його активність проти *Acinetobacter* spp., що зумовлено власною активністю сульбактаму. Широко

використовуваний за кордоном препарат піперацилін/тазобактам має високу природну активність щодо *P. aeruginosa*.

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

Цефалоспориини

З цефалоспориинів під час лікування хворих на ГП використовують тільки препарати II-IV покоління, які з практичної точки зору розділяють на 2 групи залежно від наявності чи відсутності антисиньогнійної активності. На відміну від цефтазидиму, цефоперазону і цефепіму цефотаксим і цефтріаксон такої активності не мають. За вираженістю антисиньогнійної активності препарати можна розташувати в такій послідовності: цефоперазон < цефтазидим < цефепім. До переваг останнього варто віднести його більш високу активність у відношенні до *Staphylococcus* spp., *Enterobacter* spp., *Morganella* spp. і *Serratia* spp. порівняно з цефалоспориинами III покоління, що варто брати до уваги в стаціонарах із наявністю цих збудників.

Інгібіторзахищені цефалоспориини

Ця група в Україні представлена тільки одним препаратом – цефоперазоном/сульбактамом, що має більш широкий спектр активності, ніж цефоперазон та інші цефалоспориини. *In vitro* він діє на багато BSBL-продукуючих мікроорганізмів, анаероби, *Acinetobacter* spp. (за рахунок сульбактаму).

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

Карбапенеми

В Україні для лікування хворих на ГП із препаратів даної групи використовують іміпенем і меропенем, а останнім часом і дорипенем. З практичної точки зору найважливіше значення має активність цих препаратів у відношенні до ESBL-продукуючих мікроорганізмів. Крім того, вони активні у відношенні до *P. aeruginosa* та анаеробів. За вираженістю антисиньогнійної активності препарати можна розташувати в такій послідовності: іміпенем < меропенем < дорипенем. Їх недоцільно застосовувати разом з іншими β -лактамами, але можна комбінувати з фторхінолонами, амікацином, лінезолідом.

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

Аміноглікозиди

Останнім часом роль аміноглікозидів зменшилася не тільки через зростання рівня резистентності до них мікроорганізмів, а й через появу даних метааналізу низки досліджень про те, що вони не підвищують ефективність терапії. Крім того, аміноглікозиди досить складно дозувати (з урахуванням належної маси тіла, функції нирок та ін.), потрібне проведення моніторингу їх концентрації, який досить дорогий і недоступний більшості клініко-діагностичних лабораторій. З фармакокінетичної точки зору варто пам'ятати, що всю добову дозу аміноглікозидів можна вводити одноразово внутрішньовенно крапельно.

Фторхінолони

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

Макроліди

Значення цих препаратів під час лікування хворих на ГП невелике – їх використовують у якості одного з компонентів комбінованої терапії тільки у випадку доведеної атипової етіології. Однак доцільність їх застосування як препаратів емпіричної терапії зменшується внаслідок наявності фторхінолонів, що активні у відношенні до атипівних і типових збудників.

Глікопептиди

Незважаючи на низьку частоту резистентності мікроорганізмів до ванкомицину в Україні, останнім часом частота його застосування зменшилася у зв'язку

із фармакокінетичними особливостями і, зокрема, недостатнім проникненням у секрет дихальних шляхів. Однак ванкомицин у більшості випадків зберігає ефективність у відношенні до *MRSA*.

Оксазолідинони

У клінічній практиці сьогодні з групи оксазолідинонів використовують лінезолід, основне клінічне значення якого полягає в активності до полірезистентних грампозитивних мікроорганізмів, включаючи *MRSA* і ванкомицинрезистентні *Enterococcus* spp. (VRE). Перевагою цього препарату є наявність парентеральної і пероральної лікарської форми, причому біодоступність останньої становить близько 100%. За результатами більшості досліджень і їх метааналізу, під час лікування хворих на ГП, викликану *MRSA*, ефективність лінезоліду порівняна з ванкомицином (виживання хворих), проте у лінезоліду є помірні переваги за частотою ерадикації збудника. Крім того, під час застосування лінезоліду відмічається тенденція до зменшення частоти побічних ефектів і ускладнень порівняно з ванкомицином.

Препарати інших груп

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

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

Основні антимікробні засоби, які використовують під час лікування хворих на ГП, наведені в таблиці 18.

Таблиця 18. Основні антимікробні засоби, які використовують під час лікування дорослих хворих на ГП

Препарат	Шлях введення	Доза та кратність введення
Інгібіторзахищені амінопеніциліни		
Амоксицилін / клавуланова кислота	В/в, per os	1,2-2,4 г з інтервалом 8-12 год 1,0 г з інтервалом 12 год
Ампіцилін/сульбактам	В/в, в/м	1,5-3,0 г з інтервалом 6-8 год
Цефалоспориини III покоління		
Цефоперазон	В/в, в/м	1-2 г з інтервалом 8-12 год
Цефотаксим	В/в, в/м	1-2 г з інтервалом 8-12 год
Цефтріаксон	В/в, в/м	1-2 г з інтервалом 24 год
Цефтазидим	В/в, в/м	2 г з інтервалом 8 год
Цефалоспориини IV покоління		
Цефепім	В/в	2 г з інтервалом 12 год
Карбапенеми		
Меропенем	В/в	1 г з інтервалом 8 год
Іміпенем/циластатин	В/в	1 г з інтервалом 8 год
Дорипенем	В/в	0,5 г з інтервалом 8 год
Монобактами		
Азтреонам	В/в, в/м	2 г з інтервалом 8 год
Аміноглікозиди		
Гентаміцин	В/в	3-5 мг/кг з інтервалом 24 год
Тобраміцин	В/в	5-7 мг/кг з інтервалом 24 год
Нетилміцин	В/в	4-6 мг/кг з інтервалом 24 год
Амікацин	В/в	15-20 мг/кг з інтервалом 24 год
Макроліди		
Кларитроміцин	В/в, per os	0,5 г з інтервалом 12 год
Спіраміцин	В/в, per os	1 500 000-3 000 000 МО з інтервалом 8-12 год
Еритроміцин	В/в, per os	0,5 г з інтервалом 6 год
Фторхінолони II покоління		
Ципрофлоксацин	В/в, per os	0,4 г з інтервалом 8-12 год 0,5 г з інтервалом 12 год
Офлоксацин	В/в, per os	0,4 г з інтервалом 12 год
Фторхінолони III покоління		
Левофлоксацин	В/в, per os	0,5 г з інтервалом 12-24 год
Фторхінолони IV покоління		
Моксифлоксацин	В/в, per os	0,4 г з інтервалом 24 год
Препарати інших груп		
Ванкомицин	В/в	1 г з інтервалом 12 год
Рифампіцин	В/в, per os	0,4 г з інтервалом 12 год 0,6-0,9 г з інтервалом 12 год
Кліндаміцин	В/в, в/м, per os	0,45-0,6 г з інтервалом 8 год
Колістин	В/в, в/м	2,5-5 мг/кг з інтервалом 8-12 год
Лінезолід	В/в, per os	0,6 г з інтервалом 12 год

Далі буде.

37