

М.М. Островський, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 з курсом професійних хвороб, терапії екстремальних умов та воєнно-польової терапії, О.І. Варунків, Івано-Франківський національний медичний університет

# Затяжний перебіг пневмоній: патогенетичні аспекти розвитку, клініко-діагностичні особливості перебігу та лікування

Протягом останніх десятиліть медична громадськість світу та нашої країни дійшла висновку, що під поняттям «затяжна пневмонія» (пневмонія, що повільно розсмоктується) слід розуміти пневмонію, за якої неможливо досягти рентгенологічних ознак повного розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін у легенях до кінця четвертого тижня від початку захворювання інколи й на тлі покращення клінічної картини [1]. Уперше у медичну термінологію діагноз «пневмонія, що повільно розсмоктується» (затяжна пневмонія) у 1943 р. увів J.B. Amberson

За даними провідних українських та зарубіжних учених (Т.Д. Маргіє, 1993; О.Я. Дзюблик, 2003; Ю.І. Фещенко та співавт., 2003, 2005), негоспітальна пневмонія набуває затяжного характеру в 15-20% випадків, при цьому в разі нозокоміальної пневмонії кількість таких випадків становить 30-60% [2-3]. Смертність за затяжного перебігу збільшується у 3 рази у випадку негоспітальної пневмонії і у 5 разів – при нозокоміальній [4]. Лікарям-інтерністам слід особливо акцентувати увагу на твердженні Ю.І. Фещенка (2001) та Т.О. Перцевої (2003, 2007) про те, що затяжний перебіг пневмонії погіршує прогноз захворювання та значно збільшує витрати на лікування [5-6].

Власне тому, на нашу думку, постає необхідність у комплексному аналізі патологічних змін, які призводять до пролонгування запального процесу в легеневій тканині.

До відомих на цей час факторів, що спричиняють сповільнене розсмоктування пневмоній, а значить – і формування їх затяжного перебігу, належать:

- Вік за 50 років – приблизно у 90% пацієнтів, котрим ще не виповнилося 50 років, настає рентгенологічно підтвержене розсмоктування інфільтративних вогнищ протягом четвертого тижня порівняно з 30% хворих віком за 50 років за відсутності будь-якої супутньої патології [7-8].

- Наявність супутніх захворювань, що призводять до інвалідації: тільки у 20-30% пацієнтів із супутньою хронічною патологією завершення пневмонії відбувається до кінця четвертого тижня [9]. У таблиці 1 наведено дані про вплив супутніх хронічних захворювань на перебіг пневмонії [9].

- Алкоголізм.
- Куріння.
- Тяжкий перебіг пневмонії – рентгенологічні ознаки розсмоктування важкої пневмонії спостерігаються приблизно через 10 тиж.

- Набута антибіотикорезистентність прискорює збудника.

- Клінічна неефективність призначеної терапії (лихоманка, лейкоцитоз).
- Вторинна бактеріємія.
- Недоїдання.
- Несвоєчасне призначення лікування.
- Відсутність комплаєнсу з пацієнтом.

Етіологія процесів ініціації та подальшого прогресування затяжного перебігу пневмонії може бути як інфекційною, так і неінфекційною [10]. Зокрема до ймовірних інфекційних чинників, що призводять до пролонгації пневмонії, належать такі: *Streptococcus pneumoniae*; *Legionella* spp.; *Mycoplasma* spp.; *Staphylococcus aureus*; грамнегативні бактерії; *Chlamydia psittaci*; також відомі поодинокі випадки ідентифікації *Mycobacterium tuberculosis*; атипичних мікобактерій; *Nocardia* spp.; *Actinomyces israelii*; *Aspergillus* spp.; *Histoplasma capsulatum*; *Coccidioides immitis*; *Blastomyces dermatitidis*; *Coxiella burnetii* (Ку-лихоманка).

Проте до найпоширеніших етіопатогенів затяжного перебігу пневмонії відносять перераховані нижче [17, 18].

Пневмокок найчастіше викликає затяжні пневмонії. Вдихання збудника, що часто пов'язане з проведенням наркозу, є дуже поширеною причиною. Повільне розсмоктування інфільтрату найчастіше спостерігають у старших людей, і воно супроводжується бактеріємією. Завершення пневмонії часто настає протягом 8-11 тиж. Залишковий ателектаз і плевральні зміни присутні через 2 міс після початку захворювання приблизно в 1/3 старших та в 10% молодих пацієнтів.

Стафілококова пневмонія переважно є наслідком перенесених вірусних інфекцій дихальних шляхів, трапляється частіше в немолодому віці, часто є причиною нозокоміальної пневмонії, особливо у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). Характеризується двобічним нижньо-дольовим запаленням, плевральними випотами й емпіємою.

Пневмонія, спричинена збудником *Haemophilus influenzae*, трапляється переважно у старших пацієнтів із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень, курінням чи хронічним алкоголізмом.

Пневмонія, спричинена збудником роду *Legionella*, трапляється частіше, ніж зазвичай мікробіологічно верифікується, переважно в курців і пацієнтів із хронічною легеневою, серцевою, нирковою та онкопатологією. Це одна з найпролонгованіших пневмоній. Залишковий фіброз буває у 25% випадків. Повне завершення пневмонії після 12 тиж відбувається тільки у 55% випадків.

Вірусні пневмонії характерні для старших пацієнтів та осіб з імунodefіцитом, причому суперінфекція іншими мікроорганізмами типу *S. aureus* і *H. influenzae* досить поширена.

Оскільки наріжним каменем встановлення діагнозу затяжного перебігу пневмонії є рентгенологічна картина на 28-му добу, то клініцистам важливо знати тривалість розсмоктування інфільтративних змін у легенях під час ідентифікації певних збудників [11], що продемонстровано у таблиці 2.

Інфекційний чинник	Час до повного рентгенологічного розсмоктування, місяців	Залишкові рентгенологічні зміни, %
<i>S. pneumoniae</i> (без бактеріємії)	1-3	Рідко
<i>H. influenzae</i>	1-5	Дуже рідко
<i>M. catarrhalis</i>	1-3	Ніколи

До неінфекційних факторів ризику розвитку затяжної пневмонії можна віднести наявність у пацієнта первинного раку легень (bronхіоло-альвеолярна карцинома), ендобронхіального метастазу, аденоми бронхів, лімфоми, радіаційного пневмоніту, грануломатозу Вегенера, алергічного бронхо-пульмонального аспергілозу, ідіопатичного легеневого фіброзу, еозинофільної пневмонії, легеневої емболії або інфаркту легень, стонного тіла, саркоїдозу.

Сучасна ситуація погіршується ще й тим, що на відміну від 50-60-х років минулого століття, коли широко розпочалася антибіотикотерапія і перебіг запальних захворювань респіраторного тракту мав переважно сприятливий прогноз, зараз такі фактори, як антибіотикорезистентні штами мікроорганізмів і модуляція реактивності організму людини, у 20-30% випадків призводять до затяжного перебігу пневмонії [12].

Результати дослідження імунних механізмів патогенезу негоспітальної пневмонії певною мірою висвітлені у літературі, проте низка аспектів пролонгації цієї патології залишається дискусійною. Неспецифічний запальний процес у легенях, недостатність механізмів відновлення резистентності організму, схильність до трансформації компенсаторно-адаптаційних реакцій у патологічні сприяють розвитку затяжних форм негоспітальної пневмонії. Сьогодні нових позицій набувають питання ролі молекулярних посередників імунних реакцій – інтерлейкінів (ІЛ), локального бронхо-альвеолярного захисту та сурфактантної системи у формуванні сприятливих умов для затяжного розсмоктування пневмонічного інфільтрату. Зокрема низкою наших досліджень встановлено, що затяжний перебіг негоспітальної пневмонії порівняно із звичайним супроводжується змінами імунної відповіді, що проявляється депресією рівнів Т-хелперів, активованих Т- і В-лімфоцитів, збільшенням кількості Т-супресорів, зменшенням рівнів ІЛ-2,



М.М. Островський

ІЛ-4,  $\gamma$ -інтерферону (ІФН- $\gamma$ ) при збільшенні показників ІЛ-1 $\beta$ , фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) й ІЛ-6 у сироватці крові [12-13]. Розвиток та прогресування затяжного перебігу негоспітальної пневмонії, за даними М.М. Островського та співавт. (2002, 2003), характеризується депресією поверхнево-активної фракції системи сурфактанта легень, різким збільшенням рівня ІЛ-6 у бронхо-альвеолярному вмісті та кількості CD95+ (Fas/APO-1) – маркера активізації механізмів апоптозу

лімфоцитів периферійної крові [12-13]. Маніфестними ознаками пролонгації перебігу негоспітальної пневмонії, які ми встановили, є розлади локального захисного бар'єра слизових оболонок дихальних шляхів, що проявляються достовірним дефіцитом секреторного імуноглобуліну А та лізоциму в бронхо-альвеолярному вмісті [12-13]. Ці результати підтверджують сучасні дослідження R.G. Wunderink, G.M. Multu (2006), які показують, що у випадку адекватної імунної відповіді під час інфікування легеневої тканини відбувається обмеження поширення запального процесу, у зв'язку з чим пневмонія у переважній більшості випадків має односторонню локалізацію, а інфекційний процес не виходить за рамки ураженої легені [14]. При цьому рівні TNF- $\alpha$  та ІЛ-6, ІЛ-8 виявляються високими в ураженій легені, але залишаються нормальними в інтактній легені [14]. Однак, за їх даними, у випадку затяжного перебігу пневмонії імунна відповідь виходить за межі ураженої легені та набуває системного характеру, тобто рівні вказаних прозапальних медіаторів підвищуються вже у периферійній крові (рис. 1) [14].



Рис. 1. Процес викиду біологічно-активних речовин, що забезпечують пролонгацію перебігу запального процесу

Продовження на стор. 36.

Захворювання	Вплив
Хронічне обструктивне захворювання легень	Послаблення кашлю та мукоциліарного кліренсу
Неврологічні захворювання	Аспірація, послаблення мукоциліарного кліренсу та кашлю
Застійна серцева недостатність	Набряки та послаблений лімфатичний дренаж
Хронічна ниркова недостатність	Послаблення функції нейтрофілів та макрофагів, зниження гуморальних механізмів імунної відповіді
Злоякісна пухлина	Послаблення імунітету, зміна мікрофлори дихальних шляхів, наслідки хіміотерапії
ВІЛ	Послаблення імунної відповіді
Цукровий діабет	Послаблення функції нейтрофілів та клітинних механізмів імунної відповіді



**М.М. Островський**, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 з курсом професійних хвороб, терапії екстремальних умов та військово-польової терапії.  
**О.І. Варунків**, Івано-Франківський національний медичний університет

## Затяжний перебіг пневмоній: патогенетичні аспекти розвитку, клініко-діагностичні особливості перебігу та лікування

Продовження. Початок на стр. 35.

Підсумовуючи отримані дані, ми виділили такі особливості становлення та прогресування пролонгації запалення легень:

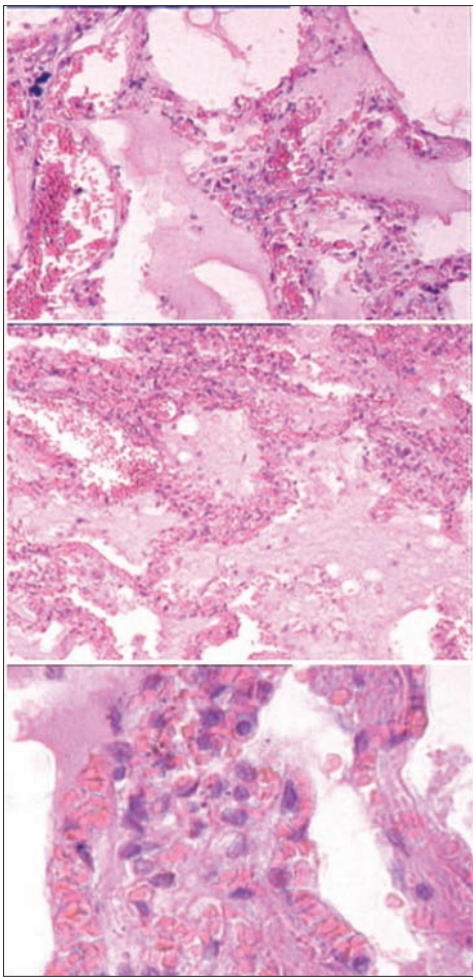
- В умовах розвитку затяжного перебігу негоспітальної пневмонії наявна виражена дисфункція імунологічної резистентності, що проявляється порушенням процесів кооперації Т- і В-лімфоцитів; зменшенням рівнів ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-17, ІЛ-18, ІЛ-22, ІЛ-27, ІЛ-35, ІЛ-36, ІЛ-37, ІЛ-38, ІЛ-39, ІЛ-40, ІЛ-41, ІЛ-42, ІЛ-43, ІЛ-44, ІЛ-45, ІЛ-46, ІЛ-47, ІЛ-48, ІЛ-49, ІЛ-50, ІЛ-51, ІЛ-52, ІЛ-53, ІЛ-54, ІЛ-55, ІЛ-56, ІЛ-57, ІЛ-58, ІЛ-59, ІЛ-60, ІЛ-61, ІЛ-62, ІЛ-63, ІЛ-64, ІЛ-65, ІЛ-66, ІЛ-67, ІЛ-68, ІЛ-69, ІЛ-70, ІЛ-71, ІЛ-72, ІЛ-73, ІЛ-74, ІЛ-75, ІЛ-76, ІЛ-77, ІЛ-78, ІЛ-79, ІЛ-80, ІЛ-81, ІЛ-82, ІЛ-83, ІЛ-84, ІЛ-85, ІЛ-86, ІЛ-87, ІЛ-88, ІЛ-89, ІЛ-90, ІЛ-91, ІЛ-92, ІЛ-93, ІЛ-94, ІЛ-95, ІЛ-96, ІЛ-97, ІЛ-98, ІЛ-99, ІЛ-100.

- Затяжний перебіг негоспітальної пневмонії супроводжується депресією поверхнево-активної фракції системи сурфактанта легень та особливо різким збільшенням рівня ІЛ-6 у бронхо-альвеолярному вмісті на тлі посилення явищ апоптозу лімфоцитів периферійної крові.

- Проміненною ознакою пролонгації негоспітальної пневмонії є більш різка, ніж за умови звичайного її перебігу, депресія локального захисного бар'єру слизових оболонок дихальних шляхів, яка проявляється дефіцитом секреторного імуноглобуліну А та лізоциму в бронхо-альвеолярному вмісті.

- Розвиток затяжного перебігу негоспітальної пневмонії порівняно із звичайним перебігом указаної патології супроводжується посиленням процесів гіперкоагуляції та пригніченням фібринолізу.

- Ступінь вираження вказаних порушень імунної відповіді, бар'єрної функції слизових оболонок респіраторно-вентиляційного тракту, сурфактанта легень та системи згортання крові у хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом корелює із ступенем тяжкості патології.



**Рис. 2.** Мікрофотографії морфологічної перебудови легеневої тканини за затяжного перебігу негоспітальної пневмонії. Забарвлення гематоксилином і еозином. Збільшення:  $\times 320$

Особливої уваги заслуговують перераховані вище зміни з приводу створення ними передумов до функціональних та незворотних морфологічних механізмів розвитку затяжного перебігу пневмонії, що проявляються встановленим у нашому дослідженні прогресуючим склерозом сполучної тканини легень, поглибленням блоку гемомікроциркуляторного русла, глибоким арегеноваторним порушенням стінки альвеол з розвитком дистрофії та некрозу, різкою проліферацією макрофагів та інфільтрацією ними стінки альвеол, інтерстицію та сполучної тканини (рис. 2), на відміну від звичайного перебігу патології [15].

Далі наводимо адаптований нами за J.V. Orens et al. (1994) алгоритм діагностики затяжної пневмонії (рис. 3) [16].

Отже, як тільки передбачуваний термін для завершення пневмонії пройшов, потрібно перейти до більш деталізованої оцінки. Постійний кашель, кровохаркання, лихоманка, задишка, втрата маси тіла або біль у грудях вимагають повторної рентгенографії органів грудної клітки. Проте оцінка рентгенографії грудної клітки рідко корисна для ідентифікації причини пролонгації процесу. Як тільки оглядова рентгенограма ідентифікує проблему, але не причину, потрібно призначити комп'ютерну томографію, щоб знайти можливу патологію. На цьому етапі лікар рекомендує подальші діагностичні процедури, такі як бронхоскопія, трансbronхіальна біопсія, торакоскопія або відкрита біопсія легень. У 80% випадків за результатами бронхоскопії можна встановити діагноз. В окремих пацієнтів корисними можуть бути інші дослідження – посів культури і/або цитологічна діагностика мокротиння і бронхоальвеолярного лаважу на мікобактерії та грибки. Остаточна діагностична процедура – торакотомія з біопсією легень – застосовується тоді, коли інші методи встановлення діагнозу не ефективні.

Сьогодні відомий широкий спектр лікарських середників, здатних призводити до інфільтративних змін у легенях, які інколи можуть бути некоректно розцінені як пневмонія із затяжним перебігом [19]. У цьому огляді хочемо коротко перерахувати найпоширеніші з них.

**Нітрофурані.** Ці лікарські засоби можуть викликати гострі та хронічні легеневі реакції, котрі призводять до альвеолярного інтерстиціального пневмонію.

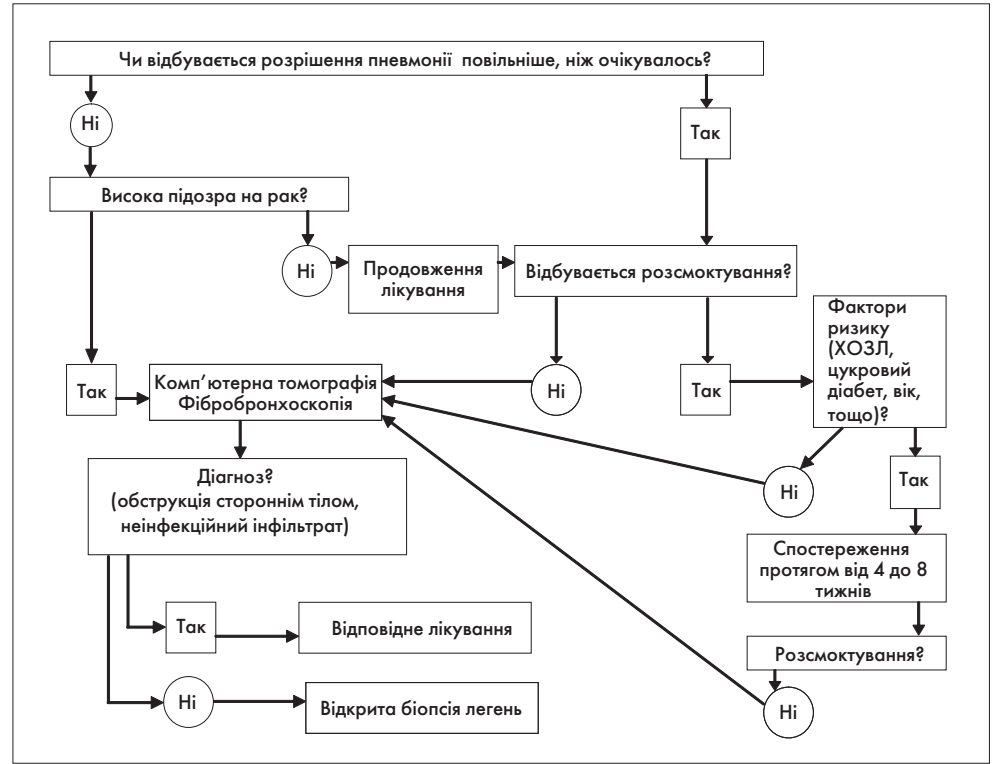
**Аміодарону гідрохлорид.** Токсичні рівні цього лікарського засобу можуть спричинити фокусний альвеолярний інфільтрат.

**Метотрексат.** Рентгенограма органів грудної клітки зазвичай покаже двобічний інтерстиціальний інфільтрат.

**Блеоміцину сульфат.** На рентгенограмі спостерігатиметься ретикулярно-вузлова інфільтрація.

**Мітоміцини.** Токсичність цього лікарського засобу зазвичай спостерігається під час застосування алкалоїдів барвінку чи цисплатини. Рентгенограма органів грудної клітки може показувати дисемінований інтерстиціальний інфільтрат.

Лікувальна програма у разі затяжної пневмонії в цілому така ж, як при лікуванні пневмонії із звичайним перебігом. Проте слід врахувати деякі особливості терапії у випадку затяжної пневмонії. Необхідно своєчасно виявити наведені вище чинники, які сприяють розвитку



**Рис. 3.** Алгоритм діагностики затяжного перебігу пневмонії (адаптовано з J.V. Orens et al., 1994)

затяжного перебігу пневмонії, й усунути їх (це перш за все ретельна санація порожнини рота, носоглотки, усунення інших осередків інфекції, відмова від куріння, прийому алкоголю). Необхідно ретельно проаналізувати методику і результати попередньої антибактеріальної терапії та вирішити питання необхідності її продовження у разі збереження вираженої інфільтрації легеневої тканини і симптомів інтоксикації, але при цьому антибактеріальна терапія призначається з урахуванням результатів обов'язкового бактеріологічного дослідження мокротиння. Пріоритетним є внутрішньовенне введення антибактеріальних препаратів, що є максимально ефективним і забезпечує повну біодоступність, максимальну швидкість досягнення необхідних концентрацій.

За даними провідних вчених сьогодення, пріоритетними є такі групи препаратів: респіраторні фторхінолони (моксифлоксацин), захищені амінопеніциліни та захищені цефалоспорины III покоління, які призначають з урахуванням індивідуальних обставин у кожному конкретному випадку.

Хворим на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом з метою нормалізації зрушень імунної відповіді, гемокоагуляції та фібринолізу, функції системи сурфактанта легень, посилення ефективності протимікробних засобів та профілактики пневмосклерозу до комплексної терапії можна включати вітчизняні препарати ербісол та ліпін.

Звернути особливу увагу на відновлення дренажної функції бронхів й організувати раціональне застосування відхаркувальних засобів, позиційного дренажу, бронходилататорів; у деяких випадках може виникнути необхідність виконання фібробронхоскопічної санації за наявності симптомів стійкого гнійного бронхіту. Широко використовувати фізіотерапевтичне лікування, лікувальну фізкультуру, дихальну гімнастику, масаж. Слід ретельно досліджувати систему імунітету, оцінити чинники неспецифічного захисту і лише з урахуванням отриманих результатів провести корекцію.

До комплексної терапії обов'язково включати санаторно-курортне лікування, за відсутності такої можливості треба у повному обсязі використовувати програму реабілітації у відділеннях поліклінік, лікарень або санаторіях-профілакторіях за місцем проживання. Термін диспансерного спостереження за хворими на затяжний перебіг пневмонії збільшувати до 1 року, іноді й довше (тобто до повного одужання).

### Література

1. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія».
2. Marrie T.J. Mycoplasma pneumoniae required hospitalization with emphasis on infection in the elderly // Arch Intern Med. – 1993. – № 153. – P. 488.
3. Фещенко Ю.І., Дзюблик О.Я., Мухін О.О. Негоспітальна пневмонія у дорослих (етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія // Матеріали III з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України, Київ, 25-28 травня 2003 р. – Укр. пульмон. журн. – 2003. – № 2. – С.18-31.
4. Menendez R., Torres A. Nonresponding Pneumonia // Clinical Pulmonary Medicine. – 2004. – № 11(5). – P. 298-306.
5. Перцева Т.О. Нозокоміальна пневмонія // Укр. пульмон. журн. – 2003. – № 1. – С.11-17.
6. Фещенко Ю.І., Дзюблик О.Я., Мельник В.П. та ін. Негоспітальна пневмонія у дорослих: етіологія. Патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (методичні рекомендації) // Укр. хіміотерапев. журн. – 2001. – № 3 – С. 58-64.
7. El-Solh M. Etiology of severe pneumonia in the very elderly // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – №187. – P. 132-135.
8. Fein A.M. Pneumonia in the elderly: Overview of diagnostic and therapeutic approaches // Clin. Infect. Dis. – 1999. – № 28. – P. 726.
9. Jay S.J., Johnson W.G., Pierce A.K. The radiographic resolution of Streptococcus pneumoniae pneumonia // N. Engl. J. Med. – 1975. – № 293. – P. 798.
10. Evaluation of nonresolving and progressive pneumonia // Semin. Respir. Infect. – 2003. – № 18(2). – P. 103-111.
11. Fein A.M. Pneumonia in the elderly: Overview of diagnostic and therapeutic approaches // Clin. Infect. Dis. – 1999. – № 28. – P. 726.
12. Островський М.М. Роль систем сурфактанту легень та інтерлейкінів в процесі формування затяжного перебігу пневмоній // Укр. пульмон. журн. – 2004. – № 2. – С. 23-25.
13. Нейко С.М., Островський М.М. Деякі імунологічні критерії звичайного та затяжного перебігу пневмоній // Укр. пульмон. журнал. – 2002. – № 2. – С. 32-34.
14. Wunderink R.G., Multu G.M. Pneumonia. In: Encyclopedia of respiratory medicine // Boulevard, Langford Lane, Kindlington, Oxford, UK. – 2006. – Vol 3. – P. 402-407.
15. Дельцова О.І., Островський М.М. Морфологічна характеристика легень у хворих на негоспітальну пневмонію із звичайним та затяжним перебігом різних форм тяжкості // Галицький лікарський вісник – № 1. – 2004. – С. 45-48.
16. Orens J.B., Sitrin R.G., Lynch J.P. The approach to nonresolving pneumonia. A detailed review of the natural history, diagnosis, and treatment of non-resolved infiltrates // Med. Clin. North America. – 1994. – № 78. – P. 1143-1172.
17. Kirkland S.H. Chronic pneumonias. A detailed description of and a clinical approach to pneumonias that fail to resolve in one month. // Sem. Resp. Inf. – 1998; № 13. – P. 54-67.
18. Niederman M.S. Bronchoscopy in nonresolving nosocomial pneumonia. // Chest. – 2000; № 117. – P. 212-218.
19. El-Solh et al. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2001; № 49. – P. 27-29.