

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

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

Клінічні настанови

Проект до обговорення

Продовження. Початок у №2, 4, 6, 8, 18, 19, 20/2013.

Виділяють два види інфікування нижніх дихальних шляхів (НДШ): екзогенне та ендогенне.

До ендогенних джерел інфікування відносять мікрофлору ротоглотки, придаткових пазух носа, носоглотки, травного тракту, шкіри, а також збудників з альтернативних вогнищ інфекції.

Основними шляхами ендогенного проникнення інфекції в НДШ є такі:

- аспірація секрету ротоглотки, що містить потенційні збудники ГП;
- аспірація нестерильного вмісту стравоходу/шлунка;
- інгаляція аерозолі, що містить мікроорганізми;
- гематогенне поширення мікроорганізмів з альтернативного вогнища інфекції;
- безпосереднє проникнення збудників у НДШ.

Мікроаспірація секрету ротоглотки – фізіологічний феномен, який спостерігається в 50% здорових осіб під час сну і 70% хворих, які перебувають у стані седативної або хворих із порушенням свідомості. Частота аспірації істотно зростає за порушення свідомості, розладів ковтання, зниження блювального рефлексу, пригнічення рухової активності травного тракту та уповільнення спорожнення шлунка. Інтубація трахеї не повною мірою захищає від мікроаспірації секрету ротоглотки.

Із безлічі мікроорганізмів нормальної мікрофлори верхніх дихальних шляхів (порожнини рото- і носоглотки) лише деякі види з підвищеною вірулентністю здатні призвести до розвитку ГП. Найчастіше це *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*. Останні два збудники найбільш характерні для курців, хворих на ХОЗЛ. Інша грамнегативна флора верхніх дихальних шляхів, яка здатна викликати ГП, зустрічається вкрай рідко. Частота виділення грамнегативної флори зростає в осіб літнього віку та у хворих із супутніми захворюваннями – цукровим діабетом, серцевою, нирковою і печінковою недостатністю та ін. *S. aureus* також виявляють надзвичайно рідко, як правило у хворих, у яких наявні відповідні фактори ризику (літній вік, наркоманія, хронічний гемодіаліз, грип).

У госпіталізованих пацієнтів можуть відбуватися істотні зміни мікрофлори шкіри і верхніх дихальних шляхів. Практично одразу після госпіталізації починається їх колонізація мікроорганізмами, що циркулюють у стаціонарі, у першу чергу грамнегативною мікрофлорою, а також *S. aureus*.

Ймовірність колонізації верхніх дихальних шляхів грамнегативною мікрофлорою прямо пов'язана зі ступенем тяжкості перебігу основного захворювання (причини госпіталізації). За наявності захворювань середньої тяжкості перебігу кількість безсимптомних носіїв становить 30-40%, а за тяжкого перебігу захворювання та у хворих ВІТ – 60-70%. Колонізація найчастіше відбувається у хворих, які перебувають у коматозному стані, у хворих з уремією і поліорганною недостатністю. Іншими факторами ризику колонізації є цукровий діабет, хронічний алкоголізм, інфекції верхніх дихальних шляхів та наявність функціональних розладів із боку інших органів та систем. Колонізація шкіри та верхніх дихальних шляхів грамнегативною мікрофлорою відбувається в середньому за 5 діб.

Грамнегативні бактерії рідко викликають НП, тому що в легенях негоспіталізованих пацієнтів ефективно функціонують захисні механізми резистентності. В легенях госпіталізованих пацієнтів ці механізми втрачають ефективність, і резистентність до інфікування грамнегативними бактеріями різко знижується. Тому у пацієнтів, які лікуються в стаціонарах, мікроаспірація несе в собі значно більший ризик розвитку пневмонії.

Масивна аспірація нестерильного шлункового вмісту може бути самостійним патогенетичним фактором ГП.

Колонізація шлунка можлива у випадку проковтування бактерій та у разі відсутності чи низького вмісту соляної кислоти. Ризик аспірації значно зростає у хворих із порушенням свідомості, які перебувають у лежачому положенні, після проведення анестезії, інтубації трахеї, зондування шлунка, прийому антацидів та блокувальників Н₂-рецепторів. Масивна аспірація шлункового вмісту за нормальної та підвищеної кислотності супроводжується підвищеним ризиком вторинної ГП, яка виникає дещо пізніше на фоні кислотного пневмоніту.

Транслокація мікроорганізмів із кишечника є одним із провідних механізмів розвитку ВАП у хворих, які перебувають у критичному стані. Транслокація мікроорганізмів із кишечника до кров'яного русла може відбуватися за наявності ішемії кишечника, що викликана гіповолемією, шоком та іншими причинами. Іншим фактором, який сприяє транслокації мікрофлори, є тривала відсутність ентерального харчування на тлі тяжкого перебігу основного захворювання, розвитку тяжких його ускладнень або загострення супутніх захворювань. Для попередження транслокації застосовують ранню рідинну ресусcitaцію під час лікування шоку, раннє ентеральне харчування, а іноді селективну деконтамінацію кишечника.

Інгаляція аерозолі, який містить мікроорганізми, – менш поширений механізм розвитку ГП і має основне значення у разі інфікування облигатними мікроорганізмами, наприклад, *Legionella spp.* Менше значення (за частотою виявлення) мають гематогенне поширення мікроорганізмів із позалегеневого вогнища інфекції (наприклад, ендокардит з ураженням тристулкового клапана, септичний тромбоемболіт вен таза) та безпосереднє поширення збудника з вогнища інфекції (наприклад, абсцес печінки) або внаслідок інфікування під час проникливого поранення грудної клітки.

До екзогенних джерел інфікування легень відносяться такі: повітря, медичні гази, обладнання для проведення ШВЛ, катетери для санації трахеобронхіального дерева, бронхоскопи, а також мікрофлора інших пацієнтів та персоналу медичного закладу.

Серед екзогенних джерел інфікування у хворих, які перебувають на ШВЛ, найважливішими є катетери, що повторно використовують для санації трахеї, а також недотримання правил асептики та антисептики медсестрами, які проводять санацію. Практика багаторазового використання одноразових катетерів (і їх утримання в розчині антисептика для стерилізації між процедурами санації) себе не виправдовує: збільшується частота ВАП, і нерідко перебіг останньої ускладнюється суперінфекцією (появою нового клінічно значущого збудника). Крім того, до дихальних шляхів нерідко потрапляє інфікований конденсат, який накопичується в дихальному контурі (якщо у пацієнта не використовують дихальних фільтрів).

3.4. Фактори ризику розвитку ГП та заходи, спрямовані їх запобіганню

З огляду на складність патогенезу ГП виділяють значну кількість факторів ризику її розвитку. Умовно їх можна розподілити так:

- пов'язані зі станом макроорганізму (вік, тяжкість перебігу основного захворювання, наявність супутньої патології тощо);
- які підвищують ризик колонізації ротоглотки та шлунка збудниками ГП (неадекватний туалет ротової порожнини, неадекватне чищення зубів, перебування у ВІТ, прийом антибіотиків і антацидів, неадекватна обробка рук персоналу та катетерів для санації ротоглотки і т. п.);
- які сприяють безпосереднє попаданню збудників ГП до НДШ (недотримання стерильності під час проведення санації трахеї, її переінтубації та бронхоскопії, неадекватна обробка рук персоналу та катетерів

для санації трахеї, неадекватна стерилізація дихального контура, невчасна його заміна, попадання інфікованої рідини з дихального контура в ендотрахеальну трубку, недостатня кількість дихальних фільтрів, закритих аспіраційних систем та одноразових витратних матеріалів для санації трахеї тощо);

- які сприяють виникненню рефлюксу та аспірації (незмінне положення хворого на спині, харчування через назо- та орогастральний зонд із використанням великих об'ємів сумішей, неадекватний моніторинг резидуального об'єму шлунка, неадекватний тиск у манжетці ендотрахеальної та трахеостомічної трубки);
- які перешкоджають нормальному відтоку мокротиння (порушення кашльового рефлексу під час інтубації трахеї, недостатнє зволоження та зігрівання дихальної суміші під час проведення ШВЛ, застосування препаратів для аналгоседативної, іммобілізацій та нерезулярна зміна положення тіла).

Якщо роль окремих факторів ризику в патогенезі ГП не викликає сумнівів, то значення інших менш однозначне. За даними більшості дослідників, найбільш значущими факторами ризику розвитку ГП є такі:

- *вік понад 70 років (порушення захисних сил організму, колонізація верхніх дихальних шляхів);
- чоловіча стать;
- *порушення свідомості (підвищений ризик аспірації та колонізації верхніх дихальних шляхів), епізоди макроаспірації;
- тяжкість перебігу основного захворювання, особливо у хворих із політраумою, шоком, тяжким опіком, тяжкими неврологічними та нейрохірургічними станами, які супроводжуються підвищенням внутрішньочерепного тиску та ін.;
- супутнє тяжке захворювання і пов'язаний з ним стан (порушення імунітету; колонізація верхніх дихальних шляхів чи верхнього відділу травного тракту; *хронічне захворювання легень; захворювання, які супроводжуються дихальною недостатністю; цукровий діабет; захворювання нирок, які супроводжуються уремією; цироз печінки; серцева недостатність; зляккісне новоутворення; *гіпотрофія; грип та ін.);
- *операція на органах черевної порожнини чи грудної клітки, особливо тривале та складне оперативне втручання;
- проведення ШВЛ; ендотрахеальна інтубація (особливо екстрена інтубація, повторна інтубація, інтубація тривалістю понад 48 год); трахеостомія (зменшення ризику виникнення ВАП за рахунок ранньої трахеотомії залишається спірним, оскільки результатами досліджень перевага такої тактики не доведена), назогастральне зондування (підвищений ризик аспірації і колонізація верхніх дихальних шляхів та верхніх відділів травного тракту);
- ентеральне харчування; зондове харчування, наявність шлункового зонда;
- нейтропенія (порушення захисних сил організму);
- тривала госпіталізація (колонізація верхніх дихальних шляхів чи верхнього відділу травного тракту);
- тривале перебування у ВІТ (колонізація верхніх дихальних шляхів чи верхнього відділу травного тракту);
- ГРДС;
- постільний режим (у лежачому положенні підвищується ризик аспірації); незмінне горизонтальне положення хворого на спині, іммобілізація;
- тютюнопаління;
- алкоголізм;
- неадекватна гігієна порожнини рота;
- наявність в організмі будь-якого вогнища інфекції, що є потенційним джерелом гематогенного розповсюдження, в тому числі використання венозних катетерів;
- переміщення хворих, які перебувають у ВІТ, для виконання діагностичних і хірургічних процедур за межами відділення;

Укладачі

Юрій Іванович Фешенко, академік НАМН України, д.м.н., професор
Олександр Ярославович Дзюблик, д.м.н., професор
Ярослав Олександрович Дзюблик, к.м.н., професор
Тетяна Олександрівна 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 Валерівна Дмитриченко

- неадекватна обробка дихальної апаратури та рук персоналу;
- фіброbronхоскопія;
- медикаментозна терапія: прийом *імуносупресивних препаратів (порушення захисних сил організму); снодійних, седативних лікарських засобів, міорелаксантів (підвищений ризик аспірації); глюкокортикостероїдів (порушення захисних сил організму); антацидів, блокаторів H₂-рецепторів, (колонізація верхнього відділу травного тракту); антибіотиків (суперінфекція збудниками з високим рівнем резистентності).

Більшість експертів погоджуються з тим, що профілактичне призначення антибіотиків хворим у ВІТ сприяє деякому відстроченню розвитку нозокоміальної інфекції, але призводить до різкого збільшення ймовірності появи полірезистентних збудників і тому не може бути рекомендоване для рутинної практики.

Із наведених вище факторів найбільш істотними є інтубація, яка збільшує ризик розвитку ГП у 7-21 раз, і позначені зірочкою (*) фактори ризику, які зумовлюють статистично достовірне підвищення частоти розвитку захворювання.

Для профілактики ГП найбільше практичне значення має визначення ендогенних (пов'язаних із пацієнтом) і екзогенних (пов'язаних із перебуванням пацієнта в стаціонарі) факторів ризику розвитку цього захворювання. Серед останніх найбільшу роль відіграють тривалість госпіталізації; проведення лікувальних і діагностичних маніпуляцій (ендотрахеальної інтубації, фіброbronхоскопії, трахеостомії, назогастрального зондування, ШВЛ, тривалого і складного оперативного втручання), особливості медикаментозної терапії.

Ризик розвитку ГП зростає після перенесеного оперативного втручання. Особливо це актуально для пацієнтів, яким проводили операцію на органах грудної клітки або черевної порожнини і для яких характерні післяопераційний біль, ймовірність розвитку ателектазу та порушень мукоциліарного кліренсу. Однак використання таких відносно простих маніпуляцій/підходів істотно зменшує ризик розвитку ГП:

- адекватне знеболювання;
- регулярна фізіотерапія (масаж, постуральний дренаж, дихальна гімнастика);
- стимулювання кашлю (у пацієнтів, яким не проводиться ШВЛ);
- рання (за можливості) активація пацієнтів;
- прийом їжі в напівсидячому положенні.

Фіброbronхоскопія є самостійним фактором ризику розвитку ГП у пацієнтів, що знаходяться на ШВЛ. У деякій мірі це може бути пов'язане з тим, що просування бронхоскопу через ендотрахеальну трубку (у якій ріст бактерій не притічується ні механізмами клітинного та гуморального імунітету, ні антибіотиками) сприяє колонізації нижніх відділів дихальних шляхів потенційно патогенними бактеріями. Просування бронхоскопу сприяє також зсуву бактерій, які локалізуються на біоплівках, що вистилають слизову оболонку бронхів. Крім цього, великий об'єм рідини, який нерідко вводять через бронхоскоп під час проведення бронхоальвеолярного лаважу, утруднює кліренс бактерій із нижніх відділів дихальних шляхів.

Штучна вентиляція легень

Найвні численні докази 6-21-разового зростання ризику розвитку ГП у пацієнтів, які перебувають на ШВЛ, так само як і зв'язку між частотою виникнення ГП і тривалістю механічної вентиляції. Просування ендотрахеальної трубки порушує багато місцевих захисних механізмів, зокрема цілісність епітелію трахеї; утруднює чи цілком виключає виділення бронхіального секрету за допомогою мукоциліарного кліренсу і кашлю. Ендотрахеальна трубка є своєрідною пасткою для секрету трахеї, що локалізується вище манжети. Це може призвести до колонізації ротоглотки нозокоміальними бактеріями і контамінувати секрет, який просочується між роздутою манжеткою та стінкою трахеї і проникає в нижні відділи дихальних шляхів.

На поверхні інтубаційної трубки часто утворюються біоплівки, які підсилюють акумуляцію бактерій і виробляють фактори, що знижують ефективність АБТ. Це відбувається внаслідок того, що в біоплівках більш низька напруга кисню і менший вміст заліза, що сприяє росту бактерій в анаеробних умовах і зменшує швидкість ділення клітин.

Назотрахеальна інтубація і використання назогастрального зонду – фактори, що підвищують ризик розвитку нозокоміального синуситу. Для запобігання цьому ускладненню рекомендують використовувати традиційну оротрахеальну інтубацію, шлунковий зонд теж встановлювати через рот.

Для зменшення термінів проведення ШВЛ рекомендують обмежувати тривалість та глибину аналгоседації. Запорукою адаптації хворих до респіратору є використання адаптивних та інтелектуальних режимів допоміжної вентиляції, якими оснащені найсучасніші респіратори.

Важливим фактором попередження мікроаспірації є підтримка тиску в манжеті ендотрахеальної трубки в межах 20-25 см водн. ст.

Вагомим фактором ризику виникнення ГП є контамінація рідини в банці активного зволожувача, що може призводити до потрапляння мікробного аерозолу в дихальний контур та дихальні шляхи пацієнта. Джерелами бактерій, що потрапляють до зволожувача, є поверхня шкіри самого пацієнта, руки лікаря і медичної сестри, медичне устаткування тощо.

Аспірація, положення пацієнта та ентральне харчування

Положення пацієнта на спині може сприяти регургітації шлункового вмісту та його аспірації. Надання хворому напівсидячого положення може значною мірою знизити ймовірність цього ускладнення. Результати рандомізованого дослідження показали 3-кратне зниження частоти розвитку ГП у пацієнтів ВІТ, які перебували в напівсидячому положенні (під кутом 45°), порівняно з положенням на спині (під кутом 0°). Слід зазначити прямий взаємозв'язок частоти розвитку інфекції у пацієнтів у положенні на спині з початком ентрального харчування, що пов'язано зі збільшенням ризику аспірації вмісту шлунка.

Застосування окремих класів лікарських засобів супроводжується збільшенням ризику розвитку ГП. Так, прийом седативних препаратів хворими, які перебувають на самостійному диханні, збільшує ризик аспірації, знижує кашльовий рефлекс, що сприяє застою бронхіального секрету. Це найбільше проявляється в осіб літнього віку та у пацієнтів із дисфагією.

Застосування засобів, які підвищують рН шлунку (антациди, H₂-блокатори і т. д.), зменшує кількість виразкових кровотеч, але прискорює колонізацію ротоглотки кишковою флорою і збільшує захворюваність на ГП. Ці обставини необхідно враховувати у разі профілактики ГП.

3.5. Діагностика ГП

Незважаючи на появу нових методів обстеження, відправною точкою діагностики ГП залишається клінічне обстеження. Дані інших методів дослідження (у тому числі й інвазивних) інтерпретують лише з урахуванням клінічної картини ГП.

Для клінічної картини ГП характерна поява «нових» інфільтративних змін на рентгенограмі органів грудної клітки в поєднанні з такими ознаками інфекційного захворювання, як лихоманка, виділення гнійного мокротиння та/або лейкоцитоз.

У зв'язку з цим до формалізованих **діагностичних критеріїв ГП** відносять появу на рентгенограмі «нових» вогнищево-інфільтративних змін у легенях та наявність не менше двох із наведених нижче ознак:

- лихоманка >38,0 °C (аксильна температура), >38,5 °C (ректальна температура) чи більше;
- бронхіальна гіперсекреція;
- PaO₂/FiO₂<300 (PaO₂ – парціальний тиск кисню в артеріальній крові, мм рт. ст.; FiO₂ – фракція кисню у вдихуваному повітрі, яка перебуває в межах від 0,21 (за умови дихання повітрям) до 1 (у разі дихання 100% киснем);
- кашель, тахіпное, локальна крепітація, вологі хрипи, бронхіальне дихання;
- лейкопенія (<4,0×10⁹/л) чи лейкоцитоз (>10,0×10⁹/л), паличкоядерний зсув (>10%);
- гнійне мокротиння / бронхіальний секрет (>25 поліморфноядерних лейкоцитів у полі зору у разі мікроскопії з малим збільшенням ×100).

Однак на практиці наведені клінічні, лабораторні та рентгенологічні критерії діагностики ГП виявляються не завжди надійними, особливо у пацієнтів, які знаходяться на ШВЛ. Подібні прояви мають тромбоемболія гілок легеневої артерії з розвитком інфаркту легень, ателектаз легень, медикаментозна реакція, легенева кровотеча, ГРДС, гнійний ендобронхіт у поєднанні з ателектазом легень та ін. Зазначені критерії можуть виявитися занадто «розпливчастими» також у пацієнтів із супутніми серцево-судинними чи бронхолегеневими захворюваннями. Так, клінічний діагноз ГП у 10-29% випадків не знаходить підтвердження за аутопсії; у той же час виявлена на аутопсії ГП не була розпізнана за даними прижиттєвого клініко-рентгенологічного обстеження у 20-40% випадків.

З огляду на вищевикладене незалежно від клінічної ситуації, наявності даних відповідних інвазивних методів

дослідження за підозри на ГП усім пацієнтам необхідно проводити обстеження за такою схемою:

- **вивчення анамнезу захворювання** з метою виявлення специфічних клінічних ситуацій, які визначають імовірну етіологічну роль відповідних збудників ГП з урахуванням даних локального мікробіологічного моніторингу з визначенням рівня антибіотикорезистентності збудників нозокоміальної інфекції;

- **клінічне обстеження** – виявлення загальних (слабкість, адинамія, зниження апетиту, лихоманка) та локальних респіраторних (кашель, виділення мокротиння, задишка, біль у грудях) симптомів, а також фізикальних даних (притуплення або тупий перкуторний звук, ослаблене або жорстке бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітації). Вираженість цих ознак залежить від стану пацієнта на початку захворювання, тяжкості перебігу захворювання, об'єму та локалізації ураження легеневої паренхіми, віку, наявності супутніх захворювань. Весь цей симптомокомплекс не є специфічним для пневмонії, але є достатнім для встановлення попереднього клінічного діагнозу. Однак приблизно в 20% хворих об'єктивні ознаки ГП можуть відрізнятися від типових або ж бути відсутніми.

У осіб старших вікових груп, хворих на гостре порушення мозкового кровообігу та/або у разі неадекватної «імунної» відповіді в картині захворювання на передній план можуть виступати сплутаність свідомості, загострення/декомпенсація супутніх захворювань та відсутність лихоманки. Тому в них зростає необхідність враховувати динаміку рівня оксигенації артеріальної крові, даних рентгендослідження органів грудної клітки, а також результати мікробіологічного дослідження (забарвлення за Грамом та посів) зразків секрету, отриманого з трахеї, та зразків, отриманих за допомогою фіброbronхоскопії з БАЛ.

У діагностиці ГП доведено ефективність використання Шкали клінічної оцінки інфекції легень (CPIS), до якої входять 5 параметрів. З середини 2000-х рр. дедалі більшої популярності набула модифікована шкала CPIS (табл. 17). Модифікація полягала в тому, що був доданий 6-й пункт – «мікробіологія секрету». Загальна сума балів >6 (≥7) з високою ймовірністю вказує на те, що клінічна симптоматика в пацієнта зумовлена інфекційним процесом у легенях, а у разі суми балів ≤6 діагноз НП є сумнівним. Шкала CPIS і її модифікований варіант також можуть застосовуватися для контролю динаміки стану пацієнта в процесі лікування, а також для прийняття рішення про необхідність зміни або можливості припинення АБТ. Якщо за сумнівної клінічної картини сума балів за шкалою CPIS через 72 год антибіотикотерапії виявляється ≤6, то застосування антибіотиків у хворих на ГП середнього ступеня тяжкості можна безпечно припинити.

Показник	Кількість балів		
	0	1	2
Температура тіла (ректальна)	36,5-38,4 °C	38,5-38,9 °C	≤36 °C чи ≥39 °C
Кількість лейкоцитів у крові, 10 ⁹ /л	4-11	<4 або >11	<4 або >11, а також 1 бал за наявності юних форм ≥50%
Секрет трахеобронхіального дерева	Немає	Негнійний	Гнійний
Оксигенація (PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст. *)	>240 або ГРДС	-	<240, а також немає ГРДС
Рентгенографія органів грудної клітки	Без інфільтратів	Дифузні інфільтрати	Локалізовані інфільтрати або рентгенологічне прогресування (після виключення ГРДС і застійної серцевої недостатності)
Мікробіологія секрету трахеобронхіального дерева	Діагностично незначуща концентрація мікроорганізмів в секреті	-	Діагностично значуща концентрація мікроорганізмів в секреті, а також наявність подібного мікроорганізму в мазку секрету, пофарбованого за Грамом

* При диханні хворим 100% O₂.

Оцінка отриманого результату: сума ≥7 балів свідчить на користь наявності ГП. Якщо в процесі лікування сума знизилась до ≤6 балів, і протягом 3 діб (72 год) підряд не перевищує 6 балів, то антибіотикотерапію у таких хворих можна припинити.

Далі буде.

3