

**ПНЕВМОНІЇ,
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ
КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19
У ХВОРИХ НА ПНЕВМОНІЇ**

*Методичні вказівки
для самостійної роботи
здобувачів вищої медичної освіти 4-го курсу
з дисципліни «Внутрішня медицина»*

Видання 2-ге, перероблене та доповнене

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Харківський національний медичний університет

**ПНЕВМОНІЇ,
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ
КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19
У ХВОРИХ НА ПНЕВМОНІЇ**

*Методичні вказівки
для самостійної роботи
здобувачів вищої медичної освіти 4-го курсу
з дисципліни «Внутрішня медицина»*

Видання 2-ге, перероблене та доповнене

Затверджено
Вченою радою ХНМУ.
Протокол № 7 від 28.06.2024.

**Харків
ХНМУ
2024**

Пневмонії, особливості перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у хворих на пневмонії : метод. вказ. для самост. роботи здобувачів вищої медичної освіти 4–го курсу за спеціальністю «Медицина» з дисципліни «Внутрішня медицина» / упоряд. Л. В. Журавльова, О. І. Цівенко, О. В. Лахно та ін. Вид. 2-ге, перероб. та допов. Харків : ХНМУ, 2024. 80 с.

Упорядники Л. В. Журавльова
 О. І. Цівенко
 О. В. Лахно
 М. В. Кулікова
 О. В. Пивоваров

Кількість годин – 4.

Актуальність. Захворюваність на пневмонії залишається стабільною протягом 30 років і становить у європейських країнах 14 на 1000 населення, серед неспецифічних захворювань легень на її частку припадає до 40 % випадків. Захворювання характеризується вираженим патоморфозом – змінилася етіологія та симптоматика гострих пневмоній, змінилися погляди на деякі ключові питання діагностики та лікування захворювання. Серед хворих на пневмонії переважають чоловіки – 55 %. Захворюваність збільшується з віком, найбільш висока летальність спостерігається серед осіб старше 55 років.

Навчальні цілі:

- навчити здобувачів вищої освіти розпізнавати основні симптоми та синдроми пневмонії;
- ознайомити здобувачів вищої освіти з фізикальними методами дослідження при пневмонії;
- ознайомити здобувачів вищої освіти з методами дослідження, які застосовуються для діагностики пневмонії; показаннями та протипоказаннями щодо їх проведення; методиками їх виконання; діагностичною цінністю кожного з них;
- навчити здобувачів вищої освіти самостійно трактувати результати проведених досліджень;
- навчити здобувачів вищої освіти розпізнавати та діагностувати ускладнення при пневмонії;
- навчити здобувачів вищої освіти призначати лікування при пневмонії.

Здобувач вищої освіти повинен знати:

- частоту випадків пневмонії;
- етіологічні фактори пневмонії;
- патогенез пневмонії;
- основні клінічні синдроми при пневмонії;
- загальні та тривожні симптоми при пневмонії;
- фізикальні симптоми пневмонії;
- методи фізикального обстеження хворих на пневмонії;
- діагностику пневмонії;
- діагностичні можливості пікфлоуметрії при пневмонії: показання, протипоказання;
- рентгенологічні методи діагностики пневмонії;
- ускладнення при пневмонії;
- лікування пневмонії (зміна способу життя, раціональне харчування, медикаментозна терапія).

Здобувач вищої освіти повинен вміти:

- розпізнавати основні клінічні та фізикальні синдроми при пневмонії;
- інтерпретувати результати біохімічних та імунологічних досліджень;
- інтерпретувати дані пікфлоуметрії;

- інтерпретувати дані спірографії, спірометрії, дослідження відношення потік/об'єм;
- інтерпретувати дані рентгенологічних методів діагностики при пневмонії;
- призначати лікування хворим на пневмонії.

Практичні навички:

- зовнішній огляд хворого;
- обстеження грудної клітки;
- перкусія легень;
- аускультация легень.

Зміст теми

Пневмонія – гостре інфекційне захворювання, переважно бактеріальної етіології, яке характеризується вогнищевим ураженням респіраторних відділів легень та наявністю внутрішньоальвеолярної ексудації.

Пневмонія є гострим інфекційним захворюванням, тому вживання означення «гостра» в діагнозі «пневмонія» є зайвим, тим більше, що термін «хронічна пневмонія» не використовується.

Етіологія та патогенез. Причинами розвитку запальної реакції в респіраторних відділах легень можуть бути як зниження ефективності захисних механізмів макроорганізму, так і масивність дози мікроорганізмів та/або їх підвищена вірулентність.

Виділяють 4 шляхи інфікування:

- аспірація вмісту ротоглотки;
- вдихання аерозолі, що містить мікроорганізми;
- гематогенне поширення мікроорганізмів з позалегового вогнища інфекції (ендокардит з ураженням тристулкового клапана, септичний тромбофлебіт вен таза);
- безпосереднє поширення інфекції з уражених тканин сусідніх органів (наприклад, абсцес печінки) або внаслідок інфікування під час поранень грудної клітки.

Аспірація вмісту ротоглотки – основний шлях інфікування респіраторних відділів легень при пневмонії. За нормальних умов деякі мікроорганізми, наприклад, *Streptococcus pneumoniae*, можуть колонізувати ротоглотку, але нижні дихальні шляхи залишаються при цьому стерильними. Мікроаспірація вмісту ротоглотки – фізіологічний феномен, який спостерігається у 40–70 % здорових осіб під час сну. Однак кашльовий рефлекс, відрегульований механізм мукоциліарного кліренсу, антибактеріальна активність альвеолярних макрофагів та секреторних імуноглобулінів забезпечують елімінацію інфікованого секрету з нижніх дихальних шляхів та їхню стерильність. У разі порушення цих механізмів «самоочищення» трахеобронхіального дерева, наприклад, при респіраторній вірусній інфекції, коли порушується функція війок епітелію бронхів та знижується фагоцитарна активність альвеолярних макрофагів, створюються сприятливі умови для розвитку пневмонії. Масивність дози та вірулентність поодиноких мікро-

організмів, гематогенне та безпосереднє поширення збудника з вогнища інфекції мають невелике значення (за частотою виявлення).

Інгаляція аерозолу, що містить мікроорганізми, є причиною виникнення пневмонії при інфікуванні облігатними мікроорганізмами, наприклад, *Legionella* sp. Етіологічний діагноз необхідний для обґрунтованого призначення етіотропної терапії. Однак у 50 % пацієнтів навіть при використанні всіх можливих методів дослідження не вдається визначити етіологію захворювання (з урахуванням атипичних, вірусних та анаеробних збудників). Склад збудників пневмонії має деякі відмінності у пацієнтів залежно від тяжкості перебігу захворювання. При нетяжкому перебігу у 40–50 % хворих етіологія залишається не верифікованою. При засіві мокротиння частіше (в 9–36 % випадків) виявляють *Streptococcus pneumoniae*. Однак результати серологічних досліджень свідчать про суттєве значення *Mycoplasma pneumoniae* (13–37 %), *Chlamydothyla pneumoniae* (17 %), *Haemophilus influenzae* (5–10 %), *Legionella* sp. (0,4–2,8 %), грамнегативних ентеробактерій (0,2–1,3 %), вірусів (10–13 %). Основними збудниками пневмонії тяжкого перебігу, яка загрожує життю пацієнта, є *Streptococcus pneumoniae* (20–22 %), *Legionella* sp. (5,5–17,8 %), *Haemophilus influenzae* (3,8–5,3 %), *Staphylococcus aureus* (7–8,7 %), грамнегативні ентеробактерії (1,6–8,6 %), *Mycoplasma pneumoniae* (2–2,7 %) та віруси (4–9,7 %). За наявності у пацієнтів з тяжкою пневмонією специфічних факторів ризику, наприклад, бронхоектазів, серед потенційних збудників може бути *Pseudomonas aeruginosa*. Проте в 50–60 % випадків етіологія пневмонії з тяжким перебігом також залишається невстановленою.

Розрізняють *первинні* й *вторинні* пневмонії.

Первинні пневмонії виникають у людини зі здоровими до того легеньми, яка не має захворювань інших органів та систем, що сприяють виникненню гострої пневмонії або закономірно призводять до її виникнення як ускладнення. Обов'язковою, але не достатньою умовою розвитку захворювання є надходження мікрофлори з інших відділів дихального тракту або навколишнього середовища – бронхогенно при інгаляції з повітрям; при аспірації вмісту носоглотки, шлунка; гематогенно або лімфогенно з віддаленого вогнища інфекції. Надходження збудника гострої пневмонії у легені може бути екзогенним чи ендогенним.

Виникнення пневмоній часто пов'язане зі сприятливими умовами або факторами ризику.

1. *Вірусні інфекції* верхніх дихальних шляхів. Часто фоновим захворюванням при гострих пневмоніях є запальні захворювання носоглотки та придаткових пазух, при яких порушується носове дихання й створюються умови для потрапляння інфікованого секрету в бронхи.

2. *Обструкція бронхіального дерева*. При хронічних обструктивних бронхітах, бронхіальній астмі, локальних обструкціях бронха пухлиною або стороннім тілом, пневмосклерозі порушуються перистальтичні скорочення бронхів та мукоциліарний транспорт, що веде до затримки слизу.

3. *Алкоголь*. У хворих на алкоголізм порушений глотковий рефлекс, що призводить до періодичної аспірації ротоглоткової флори. Також у них спостерігається порушення мукоциліарного транспорту й вторинні імунodefіцитні стани.

4. *Паління та вдихання токсичних речовин*. При цьому страждає війчастий епітелій, розвивається функціональна недостатність альвеолярних макрофагів, знижується утворення IgG. Деякі вуглеводні (бензин, газ, лігроїн, нафта), жири мінерального, рослинного чи тваринного походження, що вдихаються у високій концентрації, викликають поширені опіки слизової оболонки бронхолегеневого апарату, сприяють його вторинному інфікуванню. Порушення дренажної функції бронхів (збільшення кількості бронхіального секрету, його в'язкість і липкість, гальмування миготливого епітелію) сприяє колонізації мікроорганізмів та бронхогенному поширенню інфекції.

Вірусна інфекція «готує ґрунт» для розвитку пневмонії. Віруси викликають некроз епітеліальних клітин верхніх дихальних шляхів та бронхів. Уражені епітеліальні клітини злущуються, а деепітелізована поверхня легко інфікується бактеріями.

Вирішальне значення у виникненні пневмонії має зниження ефективності захисних факторів організму. З погляду провідних пульмонологів, на пневмонію хворіють, але нею не заражуються. Знижується ефективність місцевих факторів імунного захисту – активність лізоциму, лактоферину, секреторного IgA, зменшується концентрація бактеріальних антитіл. Нерідко, особливо при затяжному перебігу пневмоній, спостерігається зниження рівня гуморальних імунних факторів – Ig A, M, G. Порушуюся і показники клітинного імунітету – знижується фагоцитарна активність нейтрофільних гранулоцитів та альвеолярних макрофагів, що сприяє внутрішньоклітинному паразитуванню мікроорганізмів та вірусів, дисемінації та прогресуванню запального процесу в легенях.

Пневмонії супроводжуються змінами у системі гемокоагуляції та фібринолізу. Посилення гемокоагулюючої та пригнічення фібринолітичної активності сприяє обмеженню зони запалення. У період зворотного розвитку захворювання фібринолітична активність підвищується, що забезпечує саногенез запального фокусу. Порушення балансу між утворенням фібрину та його руйнуванням сприяє розвитку ускладнень: переважання процесів розчинення та елімінації фібрину призводить до подальшого поширення запального інфільтрату, деструкції легеневої тканини, кровохаркання, легеневих кровотеч. Переважання фібриногенезу викликає карніфікацію легеневої паренхіми, утворення плевральних спайок, обструкцію бронхів. Гіперфібриногенемія, частіше місцева, може призвести до внутрішньосудинної агрегації тромбоцитів та утворення тромбоцитарних емболів, які викликають локальні геморагічні некрози легеневої тканини.

Вплив бактеріальних токсинів і медіаторів запалення, гіпоксія викликають активацію ендогенних фосфоліпаз, внаслідок чого активується окислення ліпідів клітинних мембран. Деструкція мембранних структур супроводжується накопиченням токсичних продуктів перекисного окислення ліпідів: перекисів, гідроперекисів, жирних кислот, лізофосфоліпідів.

Пневмонія є *вторинною*, якщо вона виникає на фоні хронічного бронхолегеневого захворювання (бронхоектази, пухлини, пневмоконіози) або є ускладненням інших захворювань. Виділяють наступні основні причини вторинних пневмоній: циркуляторні розлади, аспірація або здавлювання бронхів, травма легень чи грудної клітки, перенесені оперативні втручання, термічні впливи, вплив патогенних фізичних факторів (променеві, протонні); сепсис, загострення хронічного обструктивного бронхіту.

Класифікація. Класифікація пневмонії, яка найбільш повно відображає особливості її перебігу та дозволяє призначити хворому етіотропну терапію, безумовно, повинна ґрунтуватись на етіологічному принципі. Однак на практиці етіологічна діагностика пневмонії у 50–70 % хворих ускладнена через недостатню інформативність та значну тривалість традиційних мікробіологічних досліджень (відсутність у 20–30 % пацієнтів продуктивного кашлю, неможливість виділення внутрішньоклітинних збудників при використанні стандартних діагностичних підходів, ідентифікація збудника можлива лише через 48–72 год після отримання матеріалу, труднощі в розмежуванні «мікроба-свідка» та «мікроба-збудника», розповсюджена практика застосування пацієнтами антибактеріальних препаратів до звернення за медичною допомогою). Тому в багатьох країнах світу використовують класифікацію, що враховує умови виникнення захворювання, особливості інфікування тканини легень, а також стан імунної реактивності організму хворого. Це дозволяє з досить високим ступенем імовірності передбачити можливого збудника захворювання. За цією класифікацією виділяють такі види пневмонії:

- *негоспітальна* (позалікарняна, розповсюджена, амбулаторна);
- *нозокоміальна* (госпітальна);
- *аспіраційна*;
- *пневмонія в осіб з тяжкими порушеннями імунітету* (врожденний імунодефіцит, ВІЛ- інфекція, ятрогенна імуносупресія).

Найбільше практичне значення має поділ пневмонії на *негоспітальну* (набуту поза лікувальним закладом) та *нозокоміальну* (набуту в лікувальному закладі). Такий поділ не пов'язаний із тяжкістю перебігу захворювання, а єдиним критерієм розподілу є оточення, в якому розвинулася пневмонія.

Крім того, залежно від *тяжкості* розрізняють пневмонію з *легким, середньої тяжкості та тяжким перебігом*. Однак досі відсутні чіткі критерії щодо розподілу пневмонії легкого та середньотяжкого перебігу. Оскільки обсяг діагностичних та лікувальних заходів при пневмонії цих ступенів тяжкості майже однаковий, доцільно об'єднати їх в одну групу – *пневмонію з нетяжким перебігом*.

Слід дотримуватись такого визначення *пневмонії з тяжким перебігом* – це особлива форма захворювання різної етіології, яка проявляється тяжким інтоксикаційним синдромом, гемодинамічними змінами, вираженою дихальною недостатністю та/або ознаками тяжкого сепсису або септичного шоку, характеризується несприятливим прогнозом та потребує проведення інтенсивної терапії.

Рекомендують розрізняти «малі» та «великі» критерії тяжкого перебігу пневмонії.

«Малі» критерії:

- частота дихання 30 за 1 хв та більше;
- порушення свідомості;
- SaO₂ менше 90 % (за даними пульсоксиметрії), парціальна напруга кисню в артеріальній крові (PaO₂) нижче 60 мм рт. ст.;
- систолічний артеріальний тиск нижче 90 мм рт. ст.;
- двобічне або багаточасткове ураження легень, порожнини розпаду, плевральний випіт.

«Великі» критерії:

- потреба в проведенні штучної вентиляції легень;
- швидке прогресування вогнищево-інфільтративних змін в легенях – збільшення розмірів інфільтрації більше ніж на 50 % протягом найближчих 2 діб;
- септичний шок або необхідність введення вазопресорних препаратів протягом 4 год та більше;
- гостра ниркова недостатність (кількість сечі менше 80 мл за 4 год або рівень креатиніну в сироватці крові вище 0,18 ммоль/л або концентрація азоту сечовини вище 7 ммоль/л (азот сечовини = сечовина (ммоль/л) / 2,14 за відсутності хронічної ниркової недостатності).

Про тяжкий перебіг пневмонії свідчить наявність у хворих не менше двох «малих» або одного «великого» критерію, кожен з яких достовірно підвищує ризик розвитку летального кінця. У таких випадках рекомендується невідкладна госпіталізація хворих у відділення анестезіології та інтенсивної терапії.

Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду

J13 Пневмонія, спричинена Streptococcus pneumoniae

Виключені: спадкова пневмонія, спричинена *S. pneumoniae* (P23.6)
пневмонія, зумовлена іншими видами стрептококів (J15.3-J15.4)

J14 Пневмонія, спричинена Haemophilus influenzae

Виключено: вроджена пневмонія, спричинена *H. influenzae* (P23.6)

J15 Бактеріальна пневмонія, не класифікована в інших рубриках

Включено: бронхопневмонія бактеріальної етіології за винятком
S. pneumoniae та *H. influenzae*

Виключені: хламідійна пневмонія (J16.0)
вроджена пневмонія (P23.-)
хвороба легіонерів (A48.1)

J15.0 Пневмонія, спричинена *Klebsiella pneumoniae*

J15.1 Пневмонія, спричинена *Pseudomonas*

J15.2 Пневмонія стафілококова

J15.3 Пневмонія стрептококова, групи В

J15.4 Пневмонія, спричинена іншими стрептококами

Виключено: пневмонія, спричинена:

стрептококами групи В (I15.3)

Streptococcus pneumoniae (J13)

J15.5 Пневмонія, спричинена *Escherichia coli*

J15.6 Пневмонія, спричинена іншими аеробними грамнегативними бактеріями

J15.7 Пневмонія, спричинена *Mycoplasma pneumoniae*

J15.8 Інша бактеріальна пневмонія

J15.9 Бактеріальна пневмонія, неуточнена

J16 Пневмонія, спричинена іншими інфекційними агентами, не класифікованими в інших рубриках

Виключені: орнітоз (A70)

пневмоцистоз (B59)

пневмонія:

• БДВ (J18.9)

• вроджена (P23.-)

J16.0 Пневмонія, спричинена хламідіями

J16.8 Пневмонія, спричинена іншими уточненими інфекційними агентами

J17 Пневмонія при хворобах, класифікованих в інших рубриках*

J17.0* Пневмонія при бактеріальних хворобах, класифікованих в інших рубриках

J17.1* Пневмонія при вірусних хворобах, класифікованих в інших рубриках

J17.2* Пневмонія при мікозах

J17.3* Пневмонія при паразитарних хворобах

J17.8* Пневмонія при інших хворобах, класифікованих в інших рубриках

J18 Пневмонія без уточнення збудника

Виключені: легеневий абсцес з пневмонією (J85.1)

ураження інтерстиціальної тканини легенів медикаментозного генезу (J70.2–J70.4)

пневмонія:

• аспіраційна (спричинена):

– БДВ (J69.0)

– при анестезії

- під час:
 - пологів і розродження (O74.0)
 - вагітності (O29.0)
 - у післяпологовому періоді (O89.0)
 - новонародженого (P24.9)
 - при вдиханні твердих і рідких речовин (J69.-)
- вроджена (P23.9)
- інтерстиціальна БДВ (J84.9)
- жирова (J69.1)

пневмоніт, спричинений дією зовнішніх факторів (J67-J70)

J18.0 Бронхопневмонія, неуточнена

Виключено: бронхіоліт (J21.-)

J18.1 Дольова пневмонія, неуточнена

J18.2 Гіпостатична пневмонія, неуточнена

J18.8 Інша пневмонія, збудник неуточнений

J18.9 Пневмонія, неуточнена

Клінічна класифікація

Етіологія (як в МКХ 10)

бактеріальна, вірусна, алергічна, токсична, променева, змішана

1. *Патогенез:*

первинний, вторинний

2. *Клініко-морфологічна форма:*

крупозна, вогнищева

3. *Варіанти перебігу:*

гострий, затяжний

4. *Ступені тяжкості:*

легкий, середньої тяжкості, важкий

Пневмонії підрозділяється на *типову* та *атипову*.

Типова – інфекційно-запальне захворювання легень, якому сприяють усі інфекційні збудники, за винятком внутрішньоклітинних патогенів.

Атипова – сприяють внутрішньоклітинні мікроорганізми (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae et psittaci*), має особливості клінічних проявів.

Типові збудники пневмонії:

Негоспітальної

– *Streptococcus pneumoniae*;

– *Staphylococcus aureus*;

– *Haemophilus influenzae*

Госпітальної:

– грамнегативні мікроорганізми:

• *Pseudomonas aeruginosa*;

• *Enterobacter aerogenes*;

• *Klebsiella pneumoniae*;

- Escherichia coli;
- Haemophilus influenzae;
- грампозитивні Staphylococcus aureus и Streptococcus pneumoniae

Аспіраційної: бактероїди, фузобактерії, асоціації мікроорганізмів.

Імунodefіцитної: цитомегаловірус, Pneumocystis carinii, патогенні гриби, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa.

Клінічні прояви. *Інфекційно-токсичний синдром* може бути виражений різною мірою – від практично незміненого загального стану до розвитку інфекційно-токсичного шоку. Ознаки синдрому: пропасниця, виражена слабкість, втрата апетиту, нудота, при високій лихоманці – розлад свідомості, марення.

Синдром дихальної недостатності. Відчуття нестачі повітря може бути зумовлене частим кашлем, болем у грудній клітці при диханні. Об'єктивні ознаки дихальної недостатності (тахіпноє більше 30 дихальних рухів за хвилину, ціаноз) виникають при тяжкому перебігу пневмонії. У важких випадках з вираженою інтоксикацією та дихальною недостатністю спостерігається роздування крил носа, напруження дихальної мускулатури.

Кашель є провідним «місцевим» симптомом пневмонії. З'являється у першу добу захворювання, спочатку кашель сухий, болісний, сильний, інколи до блювання. З появою мокротиння кашель пом'якшується.

Мокротиння у перші дні захворювання може не бути. Характер його нерідко змінюється із розвитком захворювання: спершу мокротиння слизове, мізерне, нерідко містить прожилки крові, інколи рівномірно забарвлене кров'ю. Можлива поява «іржавого» мокротиння з високим вмістом гемолізованих еритроцитів. У розпалі пневмонії характер мокротиння здебільшого слизово-гнійний. У стадії завершення захворювання мокротиння знову набуває слизового характеру, стає рідким, легко відходить. Якщо пневмонія виникла внаслідок порушень з боку серцево-судинної системи, мокротиння може набувати кров'янистого характеру.

Біль у грудях при пневмоніях може бути різного походження і мати різну характеристику.

Парієтальний біль, зумовлений міжреберною міалгією або невралгією, локальний, посилюється при диханні та рухах, пов'язаних з навантаженням на дану групу м'язів та при пальпації цієї зони. Найбільш інтенсивним парієтальний біль буває на початку захворювання.

Паренхіматозний біль супроводжуються масивним ущільненням у легенях, має неясний характер, несильний, без чіткої локалізації, але практично постійний.

Плевральний біль обумовлений запальним ураженням плеври, яке має інтенсивний характер, зменшується у положенні лежачи на хворому боці, посилюється при глибокому диханні та кашлі. При ураженні базальних сегментів біль може віддавати у черевну порожнину чи повністю локалізуватися там. При запаленні язичкових сегментів біль може виникати в ділянці серця чи за грудниною. Ураження верхньої частки нерідко

супроводжується рефлекторним напруженням потиличних м'язів. Реактивне запалення діафрагмальної плеври може симулювати картину гострого живота – виникає сильний, гострий біль у животі, викликаний подразненням діафрагмального, блукаючого та симпатичного нервів, інколи нестримне блювання. При залученні до процесу плеври дихання стає частим, поверхневим, уражена половина грудної клітки відстає при диханні, хворий береже її, нерідко притримує рукою.

Фізикальне обстеження. Прояви при фізикальному обстеженні залежать від клініко-морфологічної форми пневмонії. При огляді у хворих на *крупозну пневмонію* нерідко виявляється характерний зовнішній вигляд: гарячковий рум'янець на щоках, більш інтенсивний на стороні ураження внаслідок залучення у процес шийного вузла симпатичного нерву. Слизові оболонки можуть набувати ціанотичного відтінку. У літніх людей, що мають супутнє ураження серцево-судинної системи, спостерігається виражений ціаноз губ, кінчиків вух, шік, дистальних фаланг пальців рук. У 30 % хворих на губах, крилах носа є герпетичні висипання. Склери можуть бути субіктеричні. Положення хворого вимушене: лежить на ураженій стороні грудної клітки, головний кінець піднятий. Дихання поверхнєве, тахіпноє 30–40 за хвилину. Уражена половина відстає у акті дихання, допоміжні дихальні м'язи напружені, міжреберні проміжки згладжені. При *пальпації* вже у перші години захворювання виявляються фізикальні ознаки ущільнення легеневої тканини внаслідок *гіперемії й мікробного набряку* – над ділянкою уражених сегментів визначається підсилення бронхофонії та голосового тремтіння (у 70–90 % хворих). Сегменти, у яких розвивається запалення, стають менше насиченими повітрям, ніж у нормі, і краще проводять звукові коливання на грудну клітку. *Перкуторно* у стадії гіперемії та мікробного набряку над ділянкою уражених сегментів визначається нерізке притуплення перкуторного звуку практично у всіх хворих внаслідок ущільнення легеневої тканини. Крім того, перкуторний звук набуває своєрідного тимпанічного відтінку, оскільки знижується еластичність легеневої тканини й тонує альвеол, останні розтягуються і розширюються. У стадії *гепатизації* легені перкуторний звук набуває більш вираженого тупого характеру, тимпанічний компонент повністю зникає або вислуховується локально. Експерсія нижнього краю легень на стороні ураження різко знижена. У фазі *завершення* пневмонії перкуторна тушість з тимпанічним відтінком змінюється на ясний легеневий звук. *Аускультативно* крупозна пневмонія може проявлятися різноманітними звуковими феноменами залежно від фази захворювання.

При огляді хворого на *вогнищеву* пневмонію загальний стан може бути задовільним, частіше середньої тяжкості. Вимушене положення із піднятим головним кінцем характерне для літніх хворих. У третини пацієнтів спостерігається відставання в акті дихання грудної клітки на стороні ураження і зниження рухомості нижнього краю легень на 2–3 см. При верхньодольових пневмоніях виявляється напруження і болючість трапецієподібного

м'яза на стороні ураження. Можлива виражена блідість шкірних покривів на фоні акроціанозу або гіперемія щік. Герпетичні висипання спостерігаються у 30–40 % хворих. У ділянці пневмонічного фокуса може визначатися болочість міжреберних проміжків при натисканні пальцем або стетоскопом. При ураженні діафрагмального листка плеври з'являється біль при глибокій пальпації у підребер'ях. Посилення голосового тремтіння визначається тільки у 10–15 % пацієнтів з великовогнищевими або зливними пневмоніями. Більш важливим симптомом є *посилення бронхофонії*, воно спостерігається у 2/3 випадків. *Перкусія при дрібновогнищевих пневмоніях малоінформативна*. При поверхнево розміщених вогнищевих пневмоніях перкуторний звук укорочений, великовогнищеві та зливні пневмонії характеризуються значним притупленням легеневого звуку на великій площі. *Найбільш значущими для діагностики вогнищевих пневмоній є аускультативні прояви*. Дрібновогнищева пневмонія характеризується жорстким диханням і локальними дрібнопухирчастими вологими хрипами. При середньовогнищевій пневмонії вислуховується жорстке дихання й дрібнопухирчасті вологі хрипи на більшій площі. Великовогнищева пневмонія відрізняється бронхіальним або жорстким диханням, розсіяними вологими хрипами. При зливній вогнищевій пневмонії може визначатися крепітація.

Об'єктивні дані при пневмонії залежать від поширеності, локалізації та фази запального процесу.

Синдром ущільнення легеневої тканини з'являється за наявності масивного, дещо поверхнево розміщеного ущільнення легеневої тканини. Фізикальні ознаки даного синдрому визначаються у місцях проєкції зони запалення на поверхню грудної клітки. Ущільнення легеневої тканини може розвинутиись швидко, протягом доби. Найбільш ранніми симптомами є посилення бронхофонії та голосового тремтіння. Перкуторно визначається притуплення перкуторного тону. Аускультативно – бронхіальне дихання, повністю можна почути подовжений видих.

Синдром бронхіту: залежно від в'язкості ексудату, який заповнює бронхи, вислуховуються сухі чи вологі хрипи. При ураженні дрібних бронхів хрипи сухі з писком або свистом чи дрібнопухирчасті вологі. При залученні великих бронхів – сухі, що дзижчать, та великопухирчасті вологі. Хрипи можуть зникати після відкашлювання мокротиння або застосування бронхолітиків.

Синдром плеврального випоту буває при крупозних пневмоніях. З'являється притуплення перкуторного звуку над задньобазальними відділами легень, обмежене косою лінією із найвищою точкою по задній аксиллярній лінії. Бронхофонія та голосове тремтіння над зоною скупчення рідини послаблені, везикулярне дихання також різко ослаблене.

Синдром ателектазу може іноді супроводжувати синдром плеврального випоту, рідше розвивається самостійно. З'являється локальне притуплення перкуторного тону, локальне підсилення голосового тремтіння та бронхофонії, везикулярне дихання різко послаблене або відсутнє.

Фізикальні прояви пневмонії нерідко залежать від *фази морфологічних змін*.

Фаза ексудації – на початку захворювання над місцем вираженої ексудації у легеневій тканині виявляється тимпанічний відтінок перкуторного тону, обумовлений зниженням еластичності легеневої тканини. Накопичення ексудату в альвеолах призводить до притуплення перкуторного звуку. Аускультативно у фазу ексудації над ураженою зоною вислуховується ослаблене дихання. У перші дні захворювання на висоті вдиху може вислуховуватися ніжна крепітація – *crepitatio indur.* Це досить рідкісний симптом, який не спостерігається при поверхневому й частому диханні. Заповнення ексудатом бронхів обумовлює появу симптомів бронхіту – з'являються розсіяні сухі та вологі хрипи.

Фаза ущільнення – на 2–3-й добі захворювання спостерігається посилення бронхофонії та голосового тремтіння, виразність притуплення перкуторного звуку посилюється, хоч і зберігається тимпанічний відтінок.

Стадія завершення пневмонії характеризується мозаїчною перкуторною картиною – зони притуплення перкуторного звуку межують з ділянками, що мають тимпанічний відтінок перкуторного тону. Після розсмоктування ексудату перкуторно визначається ясний легеневий звук. Із відновленням аерації альвеол слабшає бронхіальне дихання, знову з'являється крепітація (*crepitatio redux*). Дихання стає жорстким, а після цього везикулярним, часто з'являються дзвінкі дрібнопухирчасті хрипи. Нерідко виявляється вікарне емфізематозне розширення здорової легені.

Реактивні зміни *серцево-судинної системи* найбільш часто проявляються тахікардією до 100–120 ударів за хвилину, зниженням артеріального тиску. Рідше спостерігається розширення меж серця праворуч внаслідок гострого розширення правого шлуночка та передсердя, акцент II тону над легеневою артерією – ознаки гострої легеневої гіпертензії.

Функціональні порушення *органів травлення* проявляються нудотою, блюванням, анорексією, запорами. Язик нерідко обкладений, сухуватий, живіт здутий. При важкому перебігу пневмонії можуть з'явитися іктеричність шкіри та склер, печінка збільшується у розмірі, стає болючою.

Зміни з боку *нервової системи* з'являються у ослаблених хворих, при тяжкому перебігу захворювання – підвищена збудливість, марення, явища гострого психозу. Можлива поява менінгеальних симптомів – ригідність потиличних м'язів, симптом Керніга, гіперестезія шкіри, порушення свідомості, сильний головний біль. При легкому перебігу пневмонії можуть бути скарги на головний біль.

Додаткові методи дослідження

Гемограма. У хворих на пневмонії частіше за все спостерігаються лейкоцитоз, нерідко помірний ($10\text{--}12 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофіліоз 80–90 %, паличкоядерний зсув до 7–30 %, інколи з'являються юні форми лейкоцитів, мієлоцити. У периферичній крові знижується вміст еозинофілів, базофілів, лімфоцитів, збільшується рівень моноцитів. Нерідко спостерігається тром-

боцитопенія, інколи у поєднанні з геморагічним синдромом. Часто і суттєво збільшується ШОЕ.

2 При дослідженні біохімічного аналізу крові визначаються ознаки імунізапального синдрому – диспротеїнемія (підвищення рівня α -1- та α -2-, γ -глобулінів), підвищення рівня С- реактивного протеїну, сіалових кислот, серомукоїдів, фібриногену, гаптоглобіну та інших гострофазових показників.

3 При дослідженні сечі можуть виявлятися симптоми гострої токсичної нирки – протеїнурія, циліндрурія, мікрогематурія.

4 Дослідження мокротиння та мікробіологічна діагностика.

Велике значення для проведення терапії пневмоній має встановлення етіологічного діагнозу – виявлення збудника захворювання і його чутливості до антибіотиків. *Послідовність мікробіологічної діагностики при пневмонії.*

1. Мікроскопія (бактеріоскопія) мазків, пофарбованих за Грамом, для диференціації грампозитивної та грамнегативної мікрофлори (*орієнтовний експрес-метод*)

2. Посів матеріалу (*бактеріологічний метод*) для виділення та ідентифікації збудника, визначення його чутливості до антибіотиків.

3. Мікроскопія мазків за Цилем-Нильсеном (бактеріоскопія мікобактерій туберкульозу).

4. Визначення специфічних антитіл та антигенів у сироватці крові *серологічними методами* (для верифікації атипової пневмонії) – метод парних сироваток: 2-разове дослідження крові у гострий період захворювання та у період реконвалесценції – через декілька тижнів від початку захворювання. Етіологічну роль мікроорганізму в розвитку захворювання підтверджує приріст антитіл до даного мікроорганізму у серіях сироваток у чотири і більше разів. Для ідентифікації антитіл використовують реакцію зв'язування комплементу (РЗК), реакцію гальмування гемаглютинації (РГГА), реакцію нейтралізації (РН), реакцію імунофлюоресценції (РІФ).

5 *Імунологічні дослідження.* Імунологічні зміни дозволяють виявити різноманітні порушення клітинного й гуморального імунітету, оцінити імунну реактивність даного хворого. У багатьох хворих на пневмонії спостерігається зниження числа та активності Т-лімфоцитів, відсотка фагоцитуючих клітин, фагоцитарного індексу та кількості лізоциму в лімфоцитах та моноцитах. Вірусні та бактеріальні пневмонії, що розвинулися після вірусної інфекції, характеризуються підвищеним вмістом Т-супресорів та зниженням кількості Т-хелперів. При затяжному перебігу пневмоній імунологічні зміни більш значні: знижений вміст Т- і В-лімфоцитів, Ig A, M, G, знижується активність лізоциму, лактоферину, концентрація антибактеріальних антитіл.

6 *Спірографія.* При вивченні спірометричних показників виявляється змішаний тип вентиляційних порушень – поєднання рестриктивних та обструктивних змін, навіть якщо клінічні прояви бронхіальної обструкції відсутні. Клінічним еквівалентом бронхіальної обструкції на рівні великих бронхів є нападаподібний кашель, на рівні дрібних бронхів – постійна

експіраторна задишка. Розсіяні сухі хрипи зі свистом з'являються при порушенні бронхіальної прохідності на рівні середніх та дрібних бронхів.

7. Рентгенологічні дослідження. Рентгенологічні симптоми пневмонії залежать від стадії захворювання. У стадії *припливу* на рентгенограмах визначається посилення легеневого малюнка і зниження прозорості фону внаслідок переповнення кров'ю легневих судин. Якщо зона ураження менша за одну частку, діагностика змін ускладнена. Корінь легені на стороні ураження розширений, його структура розмита. При ураженні нижньодольових сегментів спостерігається зниження рухомості куполу діафрагми.

У стадії *гепатизації* є гомогенні інтенсивні затемнення, які за щільністю нагадують ателектаз без зміщення органів середостіння у бік ураження. Інтенсивність тіні у напрямку до периферії збільшується. При масивній крупозній пневмонії із залученням цілої частки легені тінь однорідна на всьому протязі. Найбільш частим для крупозної пневмонії є ураження 2–3 сегментів (70 % хворих), 1–3 сегменти вражаються тільки у 5 % хворих. Пневмонія правосторонньої локалізації спостерігається у 1,7 разів частіше, ніж лівосторонньої.

Ураження ділянок легень уздовж міждольових щілин можна діагностувати тільки рентгенологічно – аускультативні симптоми не виявляються, оскільки фокус розташований дуже глибоко. Пневмонії у бокових проєкціях утворюють подовжені тіні – один контур чіткий, прямолінійний (з боку міждольової плеври), інший контур розмитий (із сторони паренхіми легені). Крупозні пневмонії нерідко супроводжуються реакцією міждольової та костальної плеври – у третини хворих виявляється рідина у міждольових щілинах, може приєднатися ексудативний плеврит.

У стадії *завершення* крупозної пневмонії знижується інтенсивність тіні, зменшуються її розміри. Підсилення легеневого малюнка на місці пневмонічного фокуса зберігається протягом 3–4 тиж після розсмоктування пневмонії. Діагностика пневмонії, яка не повністю завершилась, проводиться за допомогою *проби Вальсальви* – хворий намагається видихнути через ніс при закритих ніздрях та роті – легневий малюнок бліднішає внаслідок звуження судин. Застосовується *проба Мюллера* – хворий намагається вдихнути при закритій голосовій щілині – легневий малюнок посилюється внаслідок переповнення судин кров'ю. Якщо деформація судинного малюнка у постпневмонічній зоні зумовлена пневмосклерозом, при проведенні проб виразність судинного малюнка змінюватися не буде.

До *постпневмонічних змін* відноситься розширення, гомогенізація відповідної латеральності пневмонії кореня легені, що може спостерігатися протягом 3–4 тиж. Ексудат у плевральній порожнині після усунення запального процесу розсмоктується протягом 1–1,5 міс.

8. Визначення газів артеріальної крові.

9. Дослідження плеврального випоту.

Негоспітальна пневмонія (НП)

Під *негоспітальною пневмонією* слід розуміти гостре захворювання, що виникло в позалікарняних умовах та супроводжується симптомами інфекції нижніх дихальних шляхів: лихоманкою, кашлем, виділенням мокротиння (можливо, гнійного), болем у грудях та задишкою і рентгенологічними ознаками нових вогнищево-інфільтративних змін у легенях за відсутності очевидної діагностичної альтернативи.

Діагностика НП ґрунтується на виявленні *загальних* (слабкість, адинамія, зниження апетиту, лихоманка) та *локальних респіраторних* (кашель, виділення мокротиння, задишка, біль у грудях) *симптомів*, а також *фізикальних даних* (притуплений або тупий перкуторний звук, ослаблене або жорстке бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітації). Виразність цих ознак залежить від стану пацієнта на початку захворювання, тяжкості перебігу захворювання, об'єму та локалізації ураження легеневої паренхіми, віку, наявності супутніх захворювань. Цей симптомокомплекс не є специфічним для НП, але достатній для встановлення попереднього клінічного діагнозу. Однак близько 20 % хворих об'єктивні ознаки НП можуть відрізнитись від типових або ж бути відсутніми. В осіб старших вікових груп та/або при неадекватній імунній відповіді в картині захворювання на передній план можуть вийти сплутаність свідомості, загострення/декомпенсація супутніх захворювань, відсутність лихоманки.

Найбільш важливим *діагностичним дослідженням* хворих на НП є *рентгенографія органів грудної клітки*, яку необхідно виконувати в двох проєкціях (задньо-передня та бокова) з метою підвищення інформативності цього методу обстеження. Діагностика пневмонії практично завжди передбачає виявлення вогнищево-інфільтративних змін у легенях у поєднанні з відповідною симптоматикою інфекції нижніх дихальних шляхів. Цінність цього дослідження полягає не тільки в самому факті візуалізації пневмонічної інфільтрації, тобто у верифікації діагнозу пневмонії (звичайно, за наявності відповідних клінічних ознак), оцінці динаміки патологічного процесу та повноти одужання, а також у можливості проведення диференційної діагностики з іншими захворюваннями. Ступінь виразності рентгенологічних змін (поширеність інфільтрації, наявність або відсутність плеврального випоту, порожнини розпаду) відповідає ступеню тяжкості перебігу захворювання і може бути критерієм при виборі антибактеріальної терапії. Проведення додаткових рентгенологічних досліджень (рентгеномографії, комп'ютерної томографії) доцільне для диференційної діагностики при ураженнях верхніх часток легень, лімфатичних вузлів, середостіння, при зменшенні об'єму частки легень, у разі припущення абсцедування, а також за неефективності попередньої антибактеріальної терапії.

Мікробіологічне дослідження при НП спрямоване на виявлення збудника захворювання в матеріалі, отриманому з вогнища інфекції. Матеріал для дослідження необхідно забирати до початку антибактеріальної терапії.

Однак, незважаючи на труднощі проведення мікробіологічного дослідження в повному обсязі, не слід зволікати з призначенням антибіотика.

Стандартними методами дослідження є бактеріоскопія пофарбованих за Грамом мазків мокротиння та засів мокротиння, яке отримане при глибокому відкашлюванні. Проведення цих досліджень є обов'язковим при лікуванні хворих з тяжким перебігом НП і необов'язковим – при нетяжкому перебігу захворювання.

Матеріал, який отриманий під час проведення бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ) та бронхоскопії, має високу діагностичну цінність лише за умови використання «захищених» щіток. Матеріал транстрахеального аспірату, мазки з інтубаційних трубок, зіва і трахеостоми мають низьку діагностичну цінність.

Під час збирання та дослідження мокротиння слід дотримуватись таких правил:

- мокротиння необхідно збирати до початку антибактеріальної терапії, краще вранці до вживання їжі, після ретельного полоскання порожнини рота кип'яченою водою;

- пацієнт повинен бути проінструктований щодо необхідності отримання для дослідження вмісту нижніх дихальних шляхів, але не рото- або носоглотки;

- мокротиння необхідно збирати в стерильні контейнери, термін зберігання яких не повинен перевищувати 1–2 год при кімнатній температурі.

Перед початком мікробіологічного дослідження мокротиння необхідно провести бактеріоскопію мазків, пофарбованих за Грамом. За наявності в мазках менше 25 лейкоцитів та більше 10 епітеліальних клітин в полі зору (при дослідженні не менше 8–10 полів зору при малому збільшенні) подальше дослідження недоцільно, оскільки у такому випадку з високою вірогідністю можна стверджувати, що матеріал, який вивчають, є вмістом ротової порожнини.

Виявлення у мазках значної кількості грамнегативних або грампозитивних мікроорганізмів з типовою морфологією (грампозитивні ланцетоподібні диплококи – *S. pneumoniae*, скупчення грампозитивних коків у вигляді грон – *S. aureus*, грамнегативні кокобацили – *H. influenzae*) може бути орієнтиром у виборі препаратів для призначення емпіричної антибіотикотерапії.

Діагностичну цінність результатів мікробіологічного дослідження мокротиння оцінюють як високу, якщо кількість виявленого в ньому потенційного збудника захворювання становить 10^6 колонієутворювальних одиниць (КУО)/мл або більше. Інтерпретацію результатів бактеріоскопії та засіву мокротиння слід проводити з урахуванням клінічних даних.

У пацієнтів із тяжким перебігом НП обов'язковим є проведення також мікробіологічного дослідження крові (необхідно взяти 2 зразки венозної крові з різних вен з інтервалом 10 хв та більше).

У разі тяжкого перебігу захворювання у пацієнта та неможливості отримати придатні для дослідження зразки мокротиння, за підозри на туберкульоз легень за відсутності продуктивного кашлю, за наявності «обструктивної пневмонії» на тлі бронхогенної карциноми, при аспірації чужорідного тіла в бронхи та ін. слід застосувати *інвазивні методи діагностики*: фібробронхоскопію з міні-БАЛ або «захищеною» браш-біопсією слизової оболонки бронха, транстрахеальну аспірацію, трансторакальну біопсію та ін. Застосування інвазивних методів дослідження є доцільним у хворих, які перебувають на штучній вентиляції легень. Вимоги до транспортування та зберігання матеріалу, отриманого за допомогою інвазивного методу, такі самі, як і для мокротиння. Первинну оцінку матеріалу проводять за даними аналізу мазка, пофарбованого за Грамом, однак мікробіологічне дослідження отриманого за допомогою інвазивного методу матеріалу слід проводити незалежно від його клітинного складу.

Результати дослідження визнають діагностично значущими, якщо в матеріалі, отриманому під час БАЛ, концентрація потенційного збудника захворювання складає 10^4 КУО/мл і вище, а отриманого за допомогою «захищених» щіток – 10^3 КУО/мл і вище.

Слід відзначити, що, на думку більшості експертів, *фібробронхоскопія* не є рутинним діагностичним дослідженням у хворих на НП, і необхідність її проведення зумовлена клінічною доцільністю – для виключення локальної бронхіальної обструкції та отримання матеріалу з нижніх дихальних шляхів.

Дані *клінічного аналізу крові* не дозволяють визначити потенційного збудника пневмонії. Однак лейкоцитоз вище $10\text{--}12 \times 10^9/\text{л}$ свідчать про високу ймовірність бактеріальної інфекції, а лейкопенія нижче 3–10 % або лейкоцитоз вище $25 \times 10^9/\text{л}$ є несприятливими прогностичними ознаками.

Біохімічні аналізи крові (функціональні тести печінки, нирок, глікемія та ін.) не надають будь-якої специфічної інформації, однак за наявності відхилень від нормальних значень свідчать про ураження ряду 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 хронічного обструктивного захворювання легень необхідно визначати *насиченість крові киснем або газів артеріальної крові*. При цьому гіпоксемія при SaO_2 менше 90 % або PaO_2 нижче 60 мм рт. ст. (при диханні кімнатним повітрям) є прогностично несприятливою ознакою та свідчить про необхідність лікування хворого в умовах стаціонару. Поширена практика дослідження газів у капілярній крові має відносну діагностичну цінність, погану відтворюваність і часто не відповідає змінам газів артеріальної крові.

Серологічна діагностика НП, спричинена *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* і *L. pneumophila*, не розглядається як обов'язковий метод дослідження, оскільки з урахуванням необхідності дворазового дослідження сироватки

крові в гострий період захворювання та в період реконвалесценції через декілька тижнів від початку захворювання це переважно епідеміологічний, а не клінічний рівень діагностики.

Пропонують використовувати *імунохроматографічний тест* для визначення в сечі специфічного розчинного антигену *L. pneumophila* (1-ї серотип) при тяжкому перебігу НП. Як перспективний додатковий метод розглядають також *імунохроматографічний тест* для визначення в сечі хворого антигена *S. pneumoniae*. Однак наявних даних недостатньо для однозначних рекомендацій щодо їх застосування. За останні роки швидко розвивається новий метод діагностики інфекційних захворювань – *полімеразна ланцюгова реакція* (ПЛР). Цей метод може бути перспективним для виявлення таких збудників, як *M. pneumoniae* і *S. pneumoniae*. Однак остаточне місце ПЛР у діагностиці НП ще не визначено, тому вона не може бути рекомендована для впровадження у широку клінічну практику.

За наявності у хворого плеврального випоту та умов для безпечного проведення плевральної пункції (візуалізація рідини, яка вільно переміщується, із товщиною шару більше 1 см) слід проводити *дослідження плеврального випоту* із визначенням кількості лейкоцитів та лейкоцитарної формули, рН, активності лактатдегідрогенази, кількості білка, пофарбувати мазки за Грамом та на кислотостійкі бактерії, провести засів на виявлення аеробів, анаеробів та мікобактерій.

Клініко-діагностичні критерії НП. Діагноз є визначеним за наявності у хворого рентгенологічно підтвердженої вогнищевої інфільтрації легеневої тканини та не менше двох клінічних ознак із наступних:

- гострий початок захворювання з температурою тіла вище 38 °С;
- кашель з виділенням мокротиння;
- фізикальні ознаки (притуплений або тупий перкуторний звук, ослаблене або жорстке бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітації) – лейкоцитоз (більше $10 \times 10^9/\text{л}$) та/або паличкоядерний зсув (більше 10 %).

За відсутності або неможливості отримання рентгенологічного підтвердження наявності вогнищевої інфільтрації в легенях діагноз НП є неточним/невизначеним. При цьому діагноз захворювання встановлюють з урахуванням даних епідеміологічного анамнезу, скарг хворого та виявлених у пацієнта відповідних фізикальних ознак. Слід зазначити, що за такої ситуації діагноз отримує рентгенологічне підтвердження лише в 22 % випадків.

Припущення про наявність НП малоімовірно у хворих з лихоманкою, скаргами на кашель, задишку, виділення мокротиння та/або біль в грудях за відсутності фізикальних ознак та неможливості проведення рентгенологічного дослідження органів грудної клітки.

Оцінка тяжкості перебігу НП та вибір місця лікування хворого. Для об'єктивної оцінки тяжкості перебігу і прогнозу НП доцільно застосувати бальну оцінку факторів ризику летального кінця за результатами

дослідження the Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT), яка є найбільш поширеною та апробованою (табл. 1). У хворих віком не старше 50 років, за відсутності супутніх захворювань та небезпечних функціональних порушень ризик летального кінця дуже низький – клас I ризику (табл. 2). У хворих старше 50 років оцінюють (у балах) дані щодо віку, статі, наявності супутніх захворювань, небезпечних функціональних порушень, а також результати лабораторних і рентгенологічних досліджень.

Таблиця 1

Оцінка факторів ризику летального кінця у хворих на НП (PORT)

| Ознака | Кількість балів |
|---|-----------------|
| Демографічні фактори | |
| Вік | |
| Чоловіки | = вік (роки) |
| Жінки | = вік – 10 |
| Перебування в будинках нагляду | + 10 |
| Супутні захворювання | |
| Пухлини | + 30 |
| Захворювання печінки | + 20 |
| Серцева недостатність (стадія декомпенсації) | + 10 |
| Захворювання судин мозку | + 10 |
| Захворювання нирок | + 10 |
| Симптоми | |
| Порушення свідомості | + 20 |
| Тахіпноє > 30 за 1 хв | + 20 |
| Систолічний артеріальний тиск < 90 мм рт. ст. | + 20 |
| Гіпотермія (< 35 °С) чи гіпертермія (> 40 °С) | + 15 |
| Тахікардія > 125 за 1 хв | + 10 |
| Плевральний випіт | + 10 |
| Лабораторні ознаки | |
| pH крові < 7,35 | + 30 |
| Азот сечовини крові > 10,7 ммоль/л | + 20 |
| Na+ крові < 130 мекв/л | + 20 |
| Глюкоза крові > 13,9 ммоль/л | + 10 |
| Гематокрит < 30 % | + 10 |
| PaO ₂ < 60 мм рт. ст., SaO ₂ < 90 % | + 10 |

Таблиця 2

Класи ризику летального кінця у хворих на НП (PORT)

| Клас ризику | Сума балів | Летальність, % | Лікування |
|-------------|------------|----------------|------------------------------|
| I | 0 | 0,1 | Амбулаторне |
| II | < 70 | 0,6 | Амбулаторне |
| III | 71–90 | 2,8 | Амбулаторне (стаціонарне) |
| IV | 91–130 | 8,2 | Стаціонарне |
| V | > 130 | 29,2 | Стаціонарне |

Відповідно до сумарної бальної оцінки ознак захворювання (прогностичних критеріїв) визначають II–V клас ризику летального кінця при НП.

Пацієнти з ризиком I–II класу мають мінімальну ймовірність летального кінця і можуть лікуватися амбулаторно. Пацієнтів із ризиком III класу також лікують амбулаторно або вони можуть нетривалий час перебувати у стаціонарі (до 4 діб). Ті хворі, у кого сумарна бальна оцінка відповідає IV і V класу ризику, безумовно, підлягають госпіталізації.

Однак ці прогностичні критерії не дозволяють врахувати деякі важливі аспекти, зокрема, соціальні (можливість здійснення адекватної терапії і догляду в домашніх умовах). Водночас значну кількість пацієнтів з НП госпіталізують саме за соціальними показаннями або з приводу загострення супутньої патології (25–50 % від числа всіх госпіталізованих). Слід зауважити, що розроблені критерії можна використовувати не в усіх лікувальних закладах, оскільки для розрахунку класу ризику потрібен відповідний рівень лабораторної служби. Ці обставини істотно обмежують можливість використання даної методики у вітчизняній медичній практиці, через що можна використовувати більш спрощену систему.

За результатами численних клінічних рандомізованих досліджень виділені 3 групи несприятливих прогностичних факторів ризику летального кінця у хворих на НП:

1. Основні:

- порушення свідомості;
- частота дихання 30 та більше за хвилину;
- артеріальна гіпотензія (систолический артеріальний тиск нижче 90 мм рт. ст. та/або діастолічний артеріальний тиск 60 мм рт. ст. та нижче);
- азот сечовини вище 7 ммоль/л.

2. Додаткові:

- двобічне або багаточасткове ураження легень, порожнини розпаду, плевральний випіт (за даними рентгенологічного обстеження);
- гіпоксемія (SaO_2 менше 90 % або PaO_2 нижче 60 мм рт. ст.).

3. Фактори, які були у хворого до початку захворювання на НП:

- вік 50 років та старше;
- наявність супутнього захворювання (хронічне обструктивне захворювання легень, бронхоектатична хвороба, злоякісна пухлина, цукровий діабет, хронічна ниркова недостатність, застійна серцева недостатність, хронічне захворювання печінки, цереброваскулярне захворювання, алкоголізм, наркоманія).

Ключовим для визначення тяжкості перебігу НП у хворих є оцінка основних несприятливих прогностичних факторів.

За відсутності у пацієнта будь-яких несприятливих прогностичних факторів із трьох наведених груп ризик летального кінця низький (0,1–0,4 %). У таких хворих немає медичних показань для госпіталізації і вони підлягають амбулаторному лікуванню. Однак вони можуть бути госпіталізовані за умови урахування соціальних обставин – неможливості адекватного догляду за хворими та виконання всіх призначень лікаря в домашніх умовах.

Пацієнтів із наявністю одного з основних несприятливих прогностичних факторів слід госпіталізувати. Якщо наявні прогностичні фактори інших груп (додаткові та/або ті, що були у пацієнта до початку захворювання), при вирішенні питання щодо місця (амбулаторно або в умовах стаціонару) та об'єму лікування (як хворих із легким або тяжким перебігом НП) слід виходити з позицій конкретної клінічної ситуації.

Наявність у пацієнтів двох або більше основних несприятливих прогностичних факторів свідчить про тяжкий перебіг захворювання та високий ризик летального кінця (23 % – при 2 факторах, 33 % – при 3), тому їх необхідно терміново госпіталізувати у відділення реанімації.

Наведені прогностичні критерії є корисними та досить інформативними при виборі місця лікування хворих, але вони не повинні підміняти індивідуалізовану оцінку стану пацієнта.

Групи хворих на НП

При розподілі на групи враховують вибір на основі оцінки несприятливих прогностичних факторів (летальний кінець або розвиток ускладнень захворювання) місця лікування хворого (в амбулаторних умовах, у відділенні загального профілю або у відділенні реанімації), наявність супутніх хронічних захворювань та інших модифікуючих факторів, що зумовлюють імовірну наявність певних проблемних збудників НП у дорослих. Останнє є найбільш актуальним для хворих, які потребують лікування у відділенні реанімації.

На сьогодні вважають можливим відмовитись від урахування віку хворого як однієї з класифікаційних ознак, оскільки вік пацієнта за відсутності супутніх захворювань мінімально позначається на етіології НП та результатах лікування. Однак доцільно враховувати *модифікуючі фактори*, які впливають на ризик появи окремих збудників НП у дорослих. Такими факторами, які асоціюються з великою ймовірністю участі антибіотико-резистентних штамів *S. pneumoniae* у виникненні НП, є наступні:

- вік старше 65 років;
- терапія β-лактамами, яку проводили протягом останніх 3 міс;
- алкоголізм, імунодефіцитні захворювання/стани (в т. ч. лікування системними глюкокортикоїдами);
- множинні супутні захворювання внутрішніх органів. Появу *грамнегативних ентеробактерій* можуть зумовити:
 - супутні серцево-судинні та бронхолегеневі захворювання;
 - множинні супутні захворювання внутрішніх органів;
 - антибактеріальна терапія, яку проводили з приводу інших захворювань;
 - перебування у будинку для людей похилого віку.

Етіологічна значущість *P. aeruginosa* значно зростає у разі:

- «структурних» захворювань легень (наприклад, бронхоектази, муковісцидоз);

- тривалого лікування системними глюкокортикоїдами (прийом преднізолону в дозі 10 мг/добу і вище);
- терапії антибіотиками широкого спектра дії більше 7 днів протягом останнього місяця;
- виснаження.

З урахуванням наведених вище даних *пропонується розподіляти на чотири групи всіх дорослих пацієнтів із НП.*

До *I групи* відносять хворих із нетяжким перебігом, які не потребують госпіталізації, без супутньої патології та інших модифікуючих факторів. Найбільш часто збудниками у таких пацієнтів є *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae* (зазвичай у курців) та респіраторні віруси. У 30–50 % пацієнтів не визначають збудника взагалі, тому проводити рутинну мікробіологічну діагностику недоцільно. Певну цінність можуть становити дані епідеміологічних досліджень (групова захворюваність осіб молодого віку в організованих колективах характерна для інфекції, спричиненої *S. pneumoniae* або *M. pneumoniae*).

До *II групи* відносять хворих із нетяжким перебігом, які не потребують госпіталізації, з наявністю супутньої патології (хронічне обструктивне захворювання легень, ниркова та серцева недостатність, цереброваскулярне захворювання, пухлина, цукровий діабет, хронічне захворювання печінки різної етіології, психічний розлад, алкоголізм) та/або інших модифікуючих факторів. Збудниками у цих хворих є *S. pneumoniae* (в т. ч. антибіотикорезистентні штами), *H. influenzae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*. Слід враховувати і можливість грамнегативної інфекції: родини *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella spp.*), особливо у людей похилого віку. Необхідно також передбачити імовірність анаеробної інфекції за наявності НП в осіб з несанованою порожниною рота, клініко-анамнестичними даними щодо неврологічних захворювань та/або порушеннями акту ковтання. Рутинна мікробіологічна діагностика у цих хворих також малоінформативна і практично не впливає на вибір антибіотиків. Однак приблизно у 2 % хворих цієї групи може виникати потреба в госпіталізації через неефективність амбулаторного лікування та/або загострення/декомпенсації супутніх захворювань.

До *III групи* відносять хворих із нетяжким перебігом, які потребують госпіталізації у терапевтичне відділення за медичними показаннями (наявність несприятливих прогностичних факторів). У пацієнтів цієї групи розвиток пневмонії може бути зумовлений *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, атиповими збудниками, грамнегативними ентеробактеріями. У 10–40 % хворих III групи нерідко виявляють «змішану» інфекцію (тобто поєднання типових бактеріальних та атипових збудників). Така різниця в частоті виявлення збудників зумовлена особливостями мікробіологічних методів діагностики, які використовують різні дослідники.

До IV групи відносять хворих на НП із тяжким перебігом, які потребують госпіталізації у відділення реанімації та інтенсивної терапії. Спектр мікробної флори у таких пацієнтів включає *S. pneumoniae*, *Legionella spp.*, *H. influenzae*, грамнегативні ентеробактерії,

S. aureus та *M. pneumoniae* (досить рідко). За наявності модифікуючих факторів збудником може бути *P. aeruginosa*.

Ускладнення НП:

- плевральний випіт;
- емпієма плеври;
- деструкція/абсцес легеневої тканини;
- гострий респіраторний дистрес-синдром;
- гостра дихальна недостатність;
- інфекційно-токсичний шок;
- вторинна бактеріємія, сепсис, гематогенні вогнища відсіву;
- перикардит, міокардит та ін.

Найбільш важливими, в т. ч. з точки зору планування антибактеріальної терапії, є *гнійно-деструктивні ускладнення* захворювання.

Абсцес легень – патологічний процес, який характеризується формуванням обмеженої порожнини в легеневій тканині в результаті некрозу та гнійного розплавлення. Виникнення абсцесу легень пов'язують, насамперед, з анаеробними збудниками (*Bacterooides spp.*, *F. nucleatum*, *Peptostreptococcus spp.* та ін.), досить часто – з ентеробактеріями (внаслідок аспірації вмісту ротоглотки) або *S. aureus*.

Антибіотиком вибору є амоксицилін/клавуланова кислота або ампіцилін/сульбактам – внутрішньовенно; можливе застосування цефоперазону/сульбактаму внутрішньовенно або поєднання бензилпеніциліну та метронідазолу внутрішньовенно, а потім амоксициліну та метронідазолу всередину (ступінчаста терапія). До альтернативних схем лікування відносять комбінацію лінкозаміду з аміноглікозидом або цефалоспорином III–IV покоління, поєднання фторхінолону II–III покоління з метронідазолом, монотерапію фторхінолоном IV покоління або карбапенемом. Тривалість антибіотикотерапії визначають індивідуально, але зазвичай 3–4 тиж та більше.

Емпієма плеври (гнійний плеврит) – патологічний процес, який характеризується накопиченням гною в плевральній порожнині з кількістю лейкоцитів у випоті більше 25 000/мл (з перевагою поліморфноядерних форм) та/або наявністю мікроорганізмів (за даними бактеріоскопії або засіву) та/або рН менше 7,1. Основними збудниками емпієми плеври, яка пов'язана з пневмонією (з абсцесом легень або без нього), є анаероби (досить часто в поєднанні з аеробними грамнегативними бактеріями). У більшості хворих вдається здійснити цілеспрямовану антибактеріальну терапію на основі даних мікробіологічного дослідження плеврального випоту. Якщо збудника гнійного плевриту не виділено, необхідно призначити антибіотик/антибіотики, активні у відношенні ймовірних збудників. У випадку т. зв. гострої

постпневмонічної емпієми плеври це, насамперед, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus* та *H. influenzae*. У такому випадку перевагу надають цефалоспорином II–IV покоління.

При підгострому/хронічному перебігу емпієми плеври нерідко етіологічного значення набувають анаеробні стрептококи, бактероїди та грамнегативні ентеробактерії. У зв'язку з цим препаратами вибору є амоксицилін/клавуланова кислота або ампіцилін/сульбактам; альтернативними – карбапенем або цефалоспорин III–IV покоління у поєднанні з метронідазолом. У більшості випадків одночасно із антибактеріальною терапією проводять торакотомічне дренивання, рідше – торакоскопію і декортікацію.

Госпітальна пневмонія (ГП)

Госпітальна (нозокоміальна) пневмонія – захворювання, що характеризується появою на рентгенограмі нових вогнищево-інфільтративних змін у легенях через 48 год і більше після госпіталізації в поєднанні з клінічною симптоматикою, яка підтверджує їх інфекційну природу (нова хвиля лихоманки, гнійне харкотиння або гнійне виділення із трахеобронхіального дерева, лейкоцитоз та ін.), при виключенні інфекцій, що були знайдені в інкубаційному періоді на момент надходження хворого до стаціонару.

Поширеність ГП відрізняється не тільки в різних країнах чи регіонах, але й у лікувальних установах і навіть в окремих відділеннях. У зв'язку з цим дуже важливо контролювати епідемічну ситуацію в конкретному стаціонарі і відповідним чином корегувати лікування ГП. Особливо актуальна проблема ГП у відділеннях реанімації, хірургічних і опікових тощо.

Критерієм *класифікації ГП* є термін розвитку даної хвороби, наявність чи відсутність факторів ризику її розвитку. За цією класифікацією виділяють такі види ГП.

Рання – виникає протягом перших 5 днів з моменту госпіталізації і зумовлена збудниками, які були у хворого ще до надходження у стаціонар – *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, метициліночутливий *S. aureus* (MSSA) та інші представники нормальної мікрофлори порожнини ротоглотки. Найчастіше ці збудники чутливі до антимікробних препаратів, що традиційно використовуються, а пневмонія має більш сприятливий прогноз.

Пізня – розвивається не раніше 6-го дня госпіталізації і спричинена власне госпітальною мікрофлорою з більш високим ризиком наявності високовірулентних і полірезистентних збудників, таких як *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, представники родини *Enterobacteriaceae*, метицилінорезистентний *S. aureus* (MRSA). Прогноз такої пневмонії менш сприятливий.

З огляду на тяжкість перебігу захворювання, серйозність прогнозу й особливості ведення реанімаційних хворих виділяють особливу форму – т. зв. *вентилятор-асоційовану пневмонію* (ВАП), яка виникла через 48 год від початку проведення ШВЛ за відсутності ознак легеневої інфекції на момент інтубації.

Фактори ризику розвитку ГП

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

- фактори, пов'язані зі станом макроорганізму (вік, тяжкість перебігу основного захворювання, наявність супутньої патології тощо);
- фактори, що підвищують ризик колонізації ротоглотки і шлунка збудниками ГП (перебування у відділенні реанімації, прийом антибіотиків, антацидів, неадекватна техніка виконання лікувальних і діагностичних маніпуляцій, неналежна обробка рук персоналу та дихальної апаратури та ін.);
- фактори, що сприяють рефлюксу та аспірації (проведення ШВЛ, трахеостомія, застосування назогастрального зонда, незмінне горизонтальне положення хворого на спині);
- фактори, що перешкоджають нормальному відходженню мокротиння (інтубація, застосування морфіноподібних препаратів, іммобілізація).

Для контролю і профілактики ГП найбільше практичне значення має визначення *ендогенних* (пов'язаних із пацієнтом) і *екзогенних* (пов'язаних із перебуванням пацієнта в стаціонарі) факторів ризику розвитку ГП. Серед останніх найбільшу роль відіграють тривалість госпіталізації, проведення лікувальних і діагностичних маніпуляцій (ендотрахеальної інтубації, фібробронхоскопії, трахеостомії, назогастрального зондування, ШВЛ), тривалість і складність оперативного втручання, медикаментозна терапія.

Ризик розвитку ГП зростає після перенесеного *оперативного втручання*, особливо це актуально для пацієнтів, яким проводили операції на органах грудної клітки або черевної порожнини. Для них характерні післяопераційний біль, розбиток ателектазів, порушення мукоциліарного кліренсу. При цьому відносно прості маніпуляції/підходи істотно зменшують ризик розвитку ГП:

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

Фібробронхоскопія є самостійним чинником ризику розвитку ГП у пацієнтів, що знаходяться на ШВЛ. Певною мірою це може бути пов'язане з тим, що просування бронхоскопа через ротоглотку сприяє колонізації нижніх відділів дихальних шляхів потенційно патогенними бактеріями, а також зсуву бактерій, які локалізуються на біоплівках, що вистилають слизову оболонку бронхів. Окрім того, нерідко великий об'єм рідини, що вводять через бронхоскоп, утруднює кліренс бактерій з нижніх відділів дихальних шляхів. І хоча зв'язок між цією лікарською маніпуляцією та колонізацією дихальних шляхів не є безумовним, проте слід обережно застосовувати фібробронхоскопію пацієнтам, які перебувають на ШВЛ.

Штучна вентиляція легень (ШВЛ). Існують численні докази 6–21-разового зростання ризику розвитку ГП у пацієнтів, які перебувають на ШВЛ, так само як і зв'язку між частотою ГП і тривалістю механічної вентиляції. Перебування ендотрахеальної трубки в дихальних шляхах пацієнта порушує багато місцевих захисних механізмів, а саме цілісність епітелію трахеї; утрудняє 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 посилюють акумуляцію бактерій і виробляють фактори, що знижують ефективність антибактеріальної терапії. Це відбувається внаслідок того, що в біоплівках більш низька напруга кисню і менший вміст заліза, що припускає анаеробне зростання бактерій і меншу швидкість ділення клітин. Унаслідок цього знижується активність β -лактамів (оскільки ці антибіотики найбільш активні у відношенні клітин, що діляться) та аміноглікозидів (оскільки ці антибіотики активні стосовно аеробних бактерій). Введення ендотрахеальних трубок і шлункових зондів через рот є кращим порівняно зі введенням через ніс внаслідок зниження ризику розвитку нозокоміального синуситу і, можливо, ГП.

До зниження ймовірності аспірації бактерій з ротоглотки призводить обмеження використання седативних препаратів, що пригнічують кашльовий рефлекс, а також підтримка тиску в манжеті ендотрахеальної трубки вище 20 мм водяного стовпа.

Варто враховувати і можливість контамінації зволожувача в контурі апарата для ШВЛ, в результаті чого пацієнт вдихає мікробний аерозоль. Джерелами бактерій є поверхня шкіри самого пацієнта, руки лікаря і медичної сестри, медичне устаткування та ін.

Аспірація, положення пацієнта та ентеральне харчування. Положення пацієнта на спині також може сприяти аспірації, ймовірність якої значною мірою можливо знизити шляхом переміщення пацієнта в напівлежаче положення. Слід зазначити прямий взаємозв'язок частоти розвитку інфекцій у пацієнтів в положенні на спині з початком ентерального харчування. Ймовірніше за все, це пов'язано зі збільшенням ризику аспірації вмісту шлунка.

Застосування окремих класів лікарських засобів супроводжується збільшенням ризику розвитку ГП. Так, седативні препарати збільшують ризик аспірації, знижують кашльовий рефлекс, чим сприяють «застою» бронхіального секрету. Найбільш це виражено у осіб літнього віку та у пацієнтів з дисфагією. Застосування антацидів і блокувальників H_2 -рецепторів, які призначаються з метою профілактики стресових виразок і шлунково-кишкових

кровотеч, за рахунок підвищення рН вмісту шлунка, що тим самим сприяє бактеріальній колонізації його слизової оболонки. Застосування сукральфату зменшує ризик розвитку ГП.

Діагностика ГП

Незважаючи на відомі обмеження, клінічне обстеження залишається «відправною точкою» діагностики ГП. Дані інших методів дослідження (у т. ч. інвазивних) лише інтерпретують 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 наступні:

- появу на рентгенограмі нових вогнищево-інфільтративних змін у легенях;
- дві з наведених нижче ознак:
 - 1) температура тіла вище $> 39,3$ °C;
 - 2) бронхіальна гіперсекреція;
 - 3) PaO_2/FiO_2 менше 240 (PaO_2 – парціальна напруга кисню в артеріальній крові, мм рт.ст.; FiO_2 – фракція кисню у вдихуваному повітрі, %);
 - 4) кашель, тахіпное, локальна крепітація, вологі хрипи, бронхіальне дихання;
 - 5) кількість лейкоцитів у крові менше $4,0 \times 10^9/л$ чи більше $12,0 \times 10^9/л$, паличкоядерний зсув більше 10 %;

б) гнійне мокротиння/бронхіальний секрет (більше 25 поліморфно-ядерних лейкоцитів в полі зору при мікроскопії з малим збільшенням, $\times 100$).

Однак на практиці наведені клінічні, лабораторні та рентгенологічні критерії діагностики ГП виявляються не завжди безумовними, особливо у пацієнтів, що знаходяться на ШВЛ. Подібні прояви мають тромбоемболія гілок легеневої артерії з розвитком інфаркту легені, ателектаз легені, медикаментозна реакція, легенева кровотеча, гострий респіраторний дистрес-синдром та ін. Зазначені критерії можуть виявитися занадто «розпливчастими» у пацієнтів із супутніми серцево-судинними чи бронхолегеневими захворюваннями. Тому клінічний діагноз ГП у 10–29 % випадків не підтверджують при аутопсії, а з іншого боку, виявлена на аутопсії ГП не була розпізнана за даними прижиттєвого клініко- рентгенологічного обстеження в 20–40 % випадків.

З огляду на зазначене, незалежно від клінічної ситуації, наявності даних відповідних інвазивних методів дослідження, при підозрі на ГП усім пацієнтам необхідно проводити обстеження за наступною схемою.

• *Вивчення анамнезу захворювання* з метою виявлення специфічних клінічних ситуацій, які визначають імовірну етіологічну роль відповідних збудників ГП з урахуванням даних локального мікробіологічного моніторингу та визначенням рівня антибіотикорезистентності збудників нозокomialної інфекції.

• *Клінічне обстеження.* Клінічна діагностика ГП спрямована на виявлення загальних (слабкість, адинамія, зниження апетиту, лихоманка) та локальних респіраторних (кашель, виділення мокротиння, задишка, біль у грудях) симптомів, а також фізикальних даних (притушений або тупий перкуторний звук, ослаблене або жорстке бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітації). Виразність цих ознак залежить від стану пацієнта на початку захворювання, тяжкості перебігу основного захворювання, об'єму та локалізації ураження легеневої паренхіми, віку, наявності супутніх захворювань. Весь цей симптомокомплекс не є специфічним для ГП, але достатній для встановлення попереднього клінічного діагнозу. Однак у частини хворих об'єктивні ознаки ГП можуть відрізнитись від типових або ж бути відсутніми.

В осіб старших вікових груп, хворих із гострим порушенням мозкового кровообігу та/або при неадекватній імунній відповіді в картині захворювання на перший план можуть виходити сплутаність свідомості, загострення/декомпенсація супутніх захворювань, відсутність лихоманки.

Скудність симптоматики ГП має місце у осіб в післяопераційному періоді. Основними клінічними проявами легеневого ускладнення нерідко стають лихоманка (яка не пов'язана з місцевим процесом у післяопераційній рані), загальна інтоксикація, задишка, тахікардія.

• *Рентгенологічне обстеження.* Усім пацієнтам з підозрою на ГП необхідно зробити рентгенографію органів грудної клітки в двох проєкціях (задньо-передній та боковій) з метою підвищення інформативності цього методу обстеження. Цінність цього дослідження полягає не тільки в самому факті візуалізації пневмонічної інфільтрації, тобто у верифікації діагнозу пневмонії (переважно за наявності відповідних клінічних ознак), оцінці динаміки патологічного процесу та повноти одужання, а й у можливості проведення диференційної діагностики з іншими захворюваннями. Ступінь виразності рентгенологічних змін (поширеність інфільтрації, наявність або відсутність плеврального випоту, порожнини розпаду) відповідає ступеню тяжкості перебігу захворювання і може бути критерієм при виборі антибактеріальної терапії.

Проведення додаткових рентгенологічних досліджень (рентгеномографії, комп'ютерної томографії) доцільне для диференційної діагностики при ураженнях верхніх часток легень, лімфатичних вузлів, середостіння, при зменшенні об'єму частки легені, у разі можливого абсцедування, а також за неефективності попередньої антибактеріальної терапії.

• *Лабораторне обстеження.* Дані клінічного аналізу крові не дозволяють визначити потенційного збудника пневмонії. Однак лейкоцитоз вище $10-12 \times 10^9/\text{л}$ та зсув лейкоцитарної формули ліворуч (паличкоядерних нейтрофілів більше 6 %) свідчать про високу ймовірність бактеріальної інфекції, а лейкопенія нижче $3 \times 10^9/\text{л}$ або лейкоцитоз вище $25 \times 10^9/\text{л}$ 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 ряду 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 хронічного обструктивного захворювання легень необхідно визначити *насиченість крові киснем або газів артеріальної крові*. Гіпоксемія – SaO_2 менше 90 % або PaO_2 нижче 60 мм рт. ст. (при диханні кімнатним повітрям) – є прогностично несприятливою ознакою і свідчить про необхідність лікування хворого в умовах відділення реанімації. Поширена практика дослідження газів у капілярній крові має відносну діагностичну цінність, недостатню відтворюваність і часто не відповідає змінам газів артеріальної крові.

За наявності на латерограмі плевального випоту (з товщиною шару рідини більше 1 см, що вільно зміщується), для виключення емпієми плеври слід проводити 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 засівів на виявлення аеробів, анаеробів та *M. tuberculosis*.

Серологічні дослідження крові мають обмежену діагностичну цінність і звичайно не використовуються при обстеженні пацієнтів з підозрою на ГП. Ці дослідження мають більш епідеміологічне значення, хоча інколи можуть виявитися корисними в ретроспективній діагностиці, наприклад, легіонельозної інфекції.

У даний час наявні комерційні *тест-системи для визначення антигенів S. pneumoniae і L. pneumophila* у сечі. З огляду на швидкість виконання, ці тести 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 потреби – молекулярно-генетичне дослідження.

Мікробіологічна діагностика. Мікробіологічну діагностику ГП доцільно проводити якнайшвидше після встановлення клінічного діагнозу. Матеріал для дослідження бажано забирати до початку антибактеріальної терапії. Однак, незважаючи на труднощі проведення мікробіологічного дослідження в повному обсязі, не слід зволікати з призначенням антибіотикотерапії.

Якщо антимікробна терапія вже проводиться, то вона не повинна змінюватися протягом 72 год перед забором матеріалу. Також недоцільно тимчасово припиняти терапію для проведення діагностичних досліджень.

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

На думку більшості авторів, діагностична цінність матеріалу залежить від способу його одержання. Найменшу діагностичну значимість мають результати дослідження аспірату і мазків, отриманих з інтубаційних трубок і зіва, через трахеостому. Далі у порядку зростання діагностичної цінності йде отримане при глибокому відкашлюванні мокротиння, рідина БАЛ і вміст, отриманий при бронхоскопії з використанням «захищених» щіток.

Дослідження гемокультури є обов'язковим при обстеженні пацієнта з підозрою на ГП. По можливості до початку антибактеріальної терапії варто зробити засіви венозної крові (проводиться забір двох зразків крові з двох різних вен). При заборі крові слід дотримуватися класичних правил асептики й обробляти місце забору 70 % етиловим спиртом, потім 1–2 % розчином йоду. У дорослих пацієнтів необхідно забирати не менш 20 мл крові на кожен зразок, тому що це істотно підвищує частоту виявлення збудників інфекції. Дослідження гемокультури має істотне діагностичне і прогностичне значення. У пацієнтів із позитивною гемокультурою зростає ймовірність ускладненого перебігу ГП. На жаль, чутливість цього методу не перевищує 10–25 %, а специфічність обмежується великою ймовірністю того, що в госпіталізованих пацієнтів (особливо тяжкохворих) можуть мати місце численні джерела бактеріємії. Відповідно, мікроорганізми, виділені з крові, можна розглядати як збудники ГП лише в тих випадках, якщо їх знаходять і при дослідженні зразків з нижніх відділів дихальних шляхів.

Мікробіологічне дослідження мокротиння (бактеріоскопія пофарбованим за Грамом мазків, засів) залишається найбільш часто використовуваним методом для діагностики ГП, однак його діагностична цінність щодо виявлення можливої етіології захворювання у пацієнтів з підозрою на ГП істотно обмежена. Це пов'язано з дуже низькою (0–30 %) специфічністю цього методу через контамінацію зразків мокротиння мікрофлорою, що звичайно колонізує ротоглотку/верхні дихальні шляхи у госпіталізованих пацієнтів. У даний час основне призначення культурального дослідження мокротиння – виявлення стійких до антибіотиків штамів імовірних збудників ГП. Підвищити інформативність цього методу дослідження і уникнути ряду помилок можливо при суворому дотриманні правил збору мокротиння і проведенні його макро- і мікроскопічної оцінки перед засівом на поживні середовища.

Бактеріологічне дослідження проводять після оцінки пофарбованого за Грамом мазка за умови наявності в ньому більше 25 лейкоцитів і менше 10 епітеліальних клітин при малому збільшенні ($\times 100$). Виявлення в мазку значної кількості грампозитивних чи грамнегативних мікроорганізмів з типовою морфологією може служити орієнтиром для емпіричної терапії.

У інтубованих пацієнтів з підозрою на ГП найбільш доступним способом одержання матеріалу для мікробіологічного дослідження є *ендотрахеальна аспірація (ЕТА)*. Подібно до дослідження мокротиння у неінтубованих пацієнтів, дослідження матеріалу ЕТА має обмежену діагностичну цінність – за чутливості, що досягає 82–88 %, специфічність не перевищує 27–33 %. У зв'язку з цим основне значення мікробіологічного дослідження ендотрахеальних аспіратів полягає у виключенні невизначених мікроорганізмів (у випадку негативних результатів дослідження) з переліку ймовірних збудників ГП. Так, відсутність у матеріалі *Pseudomonas spp.* вказує на вкрай низьку ймовірність синьогнійної етіології захворювання. При кількісній оцінці діагностично значущими є титри мікробних тіл 10^5 КУО/мл та вище. У випадках перевищення зазначених граничних значень мікробного обсіменіння значно зростає специфічність дослідження (до 95 %), але одночасно істотно знижується його чутливість – до 43 %.

Роль *інвазивних* діагностичних методів при обстеженні пацієнтів із клінічно передбачуваною ГП залишається суперечливою. Найбільш інформативними з них є «*захищена*» *браш-біопсія* слизової бронхів. Даний метод полягає у використанні «захищеного» катетера-щітки, що висувається приблизно на 3 см з кінця бронхоскопа в потрібний субсегментарний відділ бронхіального дерева. Якщо при цьому візуалізується гнійний секрет, то щітка обертається в ньому кілька разів; після забору матеріалу щітка втягується у внутрішню канюлю, остання – у зовнішню, після чого катетер витягується зі внутрішнього каналу фібробронхоскопа. Після очищення канюлі 70 % розчином етилового спирту вона відрізається стерильними ножицями, поміщується у флакон, який містить 1 мл транспортного середовища, і максимально швидко доставляється в мікробіологічну лабораторію. Діагностично значущим рівнем мікробного обсіменіння, що розділяє «*колонізацію*» і «*інфекцію*», є титр мікробних тіл 10^3 КУО/мл та вище. 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, що обмежує діагностичну цінність «захищеної» браш-біопсії – зниження числа мікробних тіл у випадку попередньої антибактеріальної терапії.

На відміну від «захищеної» браш-біопсії при дослідженні зразка, отриманого при проведенні *бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ)*, можна зробити висновки про мікробне обсеменіння величезної кількості альвеол (10^6). Чутливість і специфічність дослідження зразку БАЛ при титрі мікробних тіл вище 10^4 КУО/мл досягають 91 і 100 %, відповідно.

Очевидно, що роль і місце неінвазивних і інвазивних («захищена» браш-біопсія, БАЛ) діагностичних методів при обстеженні пацієнтів з підозрою на ГП повинні визначатися з урахуванням клінічної доцільності та можливості їх застосування. При цьому варто мати на увазі, що впровадження мікробіологічної діагностики з метою мінімізувати частоту

хибнопозитивних випадків ГП не дає очікуваного результату у випадку високої ймовірності діагнозу захворювання з клініко-рентгенологічних позицій. «Кінцевою межею», що визначає діагностичну цінність неінвазивних і інвазивних методів дослідження є результати лікування. Однак, і дотепер не отримані докази, які б свідчили про поліпшення кінцевого результату у хворих на ГП при проведенні «агресивної» діагностичної тактики.

Аспіраційна пневмонія може бути наслідком аспірації шлункового або носоглоткового вмісту, обструкції бронха стороннім тілом або результатом спонтанного проривання абсцесу легень у бронх. Сприятливими факторами є порушення кашльового або глоткового рефлексу, яке найбільш часто зустрічається у хворих з патологією нервової системи і проявляється втратою свідомості, а також у пацієнтів, які страждають на епілепсію, алкоголізм. Суттєве значення у розвитку захворювання мають гастроезофагальний рефлюкс, інтубації, трахеостоми, поганий стан зубів.

Аспіраційна пневмонія викликається аеробними бактеріями, золотистим стафілококом. Аспірація призводить до розвитку бронхіальної обструкції, хімічного опіку дихальних шляхів та альвеол, хімічного пневмоніту (при аспірації блювотних мас, кислого шлункового вмісту), емпієми плеври, абсцесу легень.

Клінічні прояви. Захворювання розвивається поступово, через декілька годин або днів з моменту аспірації. При формуванні абсцесу легень протягом 1–2 тиж з'являється задишка, лихоманка (до 39 °С), кашель із гнійним харкотинням, ціаноз, розсіяні сухі або вологі хрипи. Найчастіше до процесу залучаються задні сегменти верхніх часток, верхні та базальні сегменти нижніх часточок легень. Для діагностики використовують інвазивні методи одержання харкотиння.

Пневмонія у хворих з імунodefіцитом. Характер імунodefіциту визначає вид збудника, який, переважно, викликає пневмонію. Для визначення етіології збудника слід застосувати весь комплекс діагностичних засобів: фарбування та посів харкотиння, серологічні реакції, інвазивні методи, які включають бронхоскопію з лаважем, біопсію легень. Інколи необхідно розпочати випробувальну терапію.

Диференційний діагноз пневмонії проводять із рядом захворювань.

1. Грип та інші респіраторні захворювання.
2. Гострий бронхіт.
3. Хронічний бронхіт.
4. Ексудативний плеврит.
5. Ателектаз.
6. Туберкульоз легень.
7. Новоутворення легень.
8. Бронхоектатична хвороба.
9. Пневмоторакс.

10. Лімфогранулематоз.
11. Альвеоліт.
12. Еозинофільні ураження легень.
13. Рак легень.

Алгоритм лікування пневмонії

1. Лікувальний режим.
2. Збалансоване лікувальне харчування.
3. Етіотропна терапія (антибактеріальна).
4. Патогенетична терапія.
5. Симптоматична терапія.
6. Боротьба з ускладненнями.
7. Фізіотерапія, лікувальна фізкультура.
8. Санаторно-курортне лікування.
9. Диспансеризація.

Лікування негоспітальної пневмонії (НП)

Антибактеріальна терапія

Діагноз НП – безумовне показання для застосування антибіотиків, які є основою лікування у таких хворих. Антибактеріальне лікування необхідно починати одразу після встановлення діагнозу, особливо у тих пацієнтів з НП, які потребують госпіталізації. Абсолютно неприйнятним є зволікання з терміновим призначенням антибіотиків *пацієнтам із тяжким перебігом захворювання* через відсутність результатів бактеріоскопії і посіву мокротиння, оскільки *затримка введення першої дози антибіотика на 4 години і більше значно підвищує ризик смерті таких хворих*.

З практичних міркувань розрізняють емпіричну антибіотикотерапію (якщо не визначено етіологію захворювання) і антибіотикотерапію хворих на НП зі встановленою етіологією. Оскільки на даний час не існує ефективних методів етіологічної експрес-діагностики НП, в реальних умовах початкова етіотропна антибіотикотерапія практично завжди є емпіричною.

Антибіотики, які призначають для емпіричного лікування хворих на НП, поділяють на *препарати першого* (препарати вибору та альтернативні препарати) і *другого ряду*. Після встановлення діагнозу НП розпочинають лікування препаратами вибору, а за неможливості їх призначення (відсутність, непереносимість або використання впродовж останніх 3 міс з будь-яких причин) – альтернативними препаратами. У випадку неефективності препаратів першого ряду через 48–72 год лікування (*критерії див. далі*) призначають препарати другого ряду, за певних обставин ними можуть бути альтернативні препарати (*табл. 3*).

**Основні антимікробні засоби,
які використовують в лікуванні дорослих, хворих на НП**

| <i>Препарат</i> | <i>Шлях введення</i> | <i>Доза та кратність введення</i> |
|--|---|--|
| <i>Природні пеніциліни</i> | | |
| Бензилпеніцилін | Внутрішньовенно, внутрішньом'язово | 1 000 000–3 000 000 ОД з інтервалом 4 год |
| <i>Амінопеніциліни</i> | | |
| Ампіцилін | Внутрішньовенно, внутрішньом'язово | 0,5–1 г з інтервалом 6 год |
| Амоксицилін | Per os | 0,5–1 г з інтервалом 8 год |
| Амоксицилін/ клавуланова кислота | Внутрішньовенно, per os | 1,2 г з інтервалом 8–12 год, 0,625 г з інтервалом 8 год, 1 г з інтервалом 12 год |
| Ампіцилін/сульбактам | Внутрішньовенно, внутрішньом'язово | 1,5–3 г з інтервалом 6–8 год |
| <i>Пеніциліни, стійкі до дії пеніцилінази</i> | | |
| Оксацилін | Внутрішньовенно, внутрішньом'язово, per os | 2 г з інтервалом 4–6 год |
| <i>Цефалоспорины I покоління</i> | | |
| Цефазолін | Внутрішньовенно, внутрішньом'язово | 1–2 г з інтервалом 8–12 год |
| <i>Цефалоспорины II покоління</i> | | |
| Цефуросим | Внутрішньовенно, внутрішньом'язово | 0,75–1,5 г з інтервалом 8–12 год |
| Цефуросиму аксетил | Per os | 0,5 г з інтервалом 12 год |
| <i>Цефалоспорины III покоління</i> | | |
| Цефоперазон | Внутрішньовенно, внутрішньом'язово | 1–2 г з інтервалом 8–12 год |
| Цефотаксим | Внутрішньовенно, внутрішньом'язово | 1–2 г з інтервалом 8–12 год |
| Цефтріаксон | Внутрішньовенно, внутрішньом'язово | 1–2 г з інтервалом 24 год |
| Цефтазидим | Внутрішньовенно, внутрішньом'язово | 2 г з інтервалом 8 год |
| <i>Цефалоспорины IV покоління</i> | | |
| Цефепім | Внутрішньовенно, внутрішньом'язово | 2 г з інтервалом 12 год |
| Цефпіром | Внутрішньовенно, внутрішньом'язово | 2 г з інтервалом 12 год |
| <i>Карбапенеми</i> | | |
| Меропенем | Внутрішньовенно, внутрішньом'язово | 1 г з інтервалом 8 год |
| Іміпенем/целастатин | Внутрішньовенно | 0,5 г з інтервалом 6 год |
| <i>Монобактами</i> | | |
| Азтреонам | Внутрішньовенно, внутрішньом'язово | 2 г з інтервалом 8 год |

| <i>Препарат</i> | <i>Шлях введення</i> | <i>Доза та кратність введення</i> |
|-----------------------------------|---|---|
| Аміноглікозиди | | |
| Гентаміцин | Внутрішньовенно | 3–5 мг/кг з інтервалом 24 год |
| Тобраміцин | Внутрішньовенно | 5 мг/кг з інтервалом 24 год |
| Нетилміцин | Внутрішньовенно | 4–6 мг/кг з інтервалом 24 год |
| Амікацин | Внутрішньовенно | 15 мг/кг з інтервалом 24 год |
| Макроліди | | |
| Азитроміцин | Per os, внутрішньовенно | 0,5 г з інтервалом 24 год протягом 3 днів, 0,5 г з інтервалом 24 год |
| Кларитроміцин | Per os, внутрішньовенно | 0,5 г з інтервалом 12 год |
| Мідекаміцин | Per os | 0,4 г з інтервалом 8 год |
| Спіраміцин | Внутрішньовенно, 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 | Внутрішньовенно, per os | 0,4 г з інтервалом 12 год; 0,5 г з інтервалом 12 год |
| Офлоксацин | Внутрішньовенно, per os | 0,4 г з інтервалом 12 год |
| Фторхінолони III покоління | | |
| Левофлоксацин Спарфлоксацин | Внутрішньовенно, per os | 0,5 г з інтервалом 12–24 год 0,4 г в 1-й день, а потім – 0,2 г з інтервалом 24 год |
| Фторхінолони IV покоління | | |
| Моксифлоксацин | Внутрішньовенно, per os | 0,4 г з інтервалом 24 год |
| Гатифлоксацин | Внутрішньовенно, per os | 0,4 г з інтервалом 24 год |
| Препарати різних груп | | |
| Ванкоміцин | Внутрішньовенно | 1 г з інтервалом 12 год |
| Рифампіцин | Внутрішньовенно, per os | 0,5 г з інтервалом 12 год; 0,6–0,9 г з інтервалом 24 год |
| Кліндаміцин | Внутрішньовенно, внутрішньом'язово, per os | 0,45–0,6 г з інтервалом 6–8 год |

Емпірична антибактеріальна терапія хворих на НП в амбулаторних умовах. У хворих на НП I групи адекватний клінічний ефект можливий при пероральному прийомі антибактеріального препарату (*монотерапія*). Як засіб вибору рекомендують амоксицилін (*призначати ампіцилін всередину недоцільно через його низьку біодоступність*) або макролід (азитроміцин, кларитроміцин, мідекаміцин, спіраміцин). *In vitro* амоксицилін не перекриває весь спектр потенційних патогенів, проте за даними контрольованих клінічних досліджень не виявлено достовірних відмінностей в ефективності лікування із застосуванням антибіотиків цих груп, а також окремих представників класу макролідних антибіотиків.

У разі неможливості прийому хворим препарату вибору призначають альтернативний препарат – респіраторний фторхінолон III–IV покоління.

У випадку неефективності амоксициліну через 48–72 год лікування як препарат другого ряду призначають макролід або доксициклін. Це зумовлено їх високою активністю відносно атипичних збудників, які можуть бути найбільш імовірною причиною невдалого лікування цим амінопеніциліном.

У випадку неефективності стартової антибіотикотерапії макролідом препаратом другого ряду може бути амоксицилін або ж фторхінолон III–IV покоління. Можливою причиною неефективності лікування макролідом може бути наявність резистентних до цієї групи антибіотиків штамів пневмокока або захворювання, зумовленого грамнегативними збудниками.

У хворих II групи виражений клінічний ефект також можливий у разі перорального прийому антибіотика. Однак, оскільки збільшується ймовірність етіологічної ролі грамнегативних мікроорганізмів (у т. ч. тих, що мають деякі механізми розвитку резистентності до антибіотиків), як засіб вибору рекомендують захищений амінопеніцилін (амоксицилін/клавуланова кислота) або цефалоспорин II покоління (цефуроксиму аксетил). Альтернативною терапією може бути застосування фторхінолону III–IV покоління. При неможливості перорального прийому препарату або низького комплаєнсу призначають парентеральний антибіотик III покоління (краще цефтріаксон внутрішньом'язово, який можна застосувати 1 раз на добу). У хворих II групи відсутність ефекту при лікуванні препаратами вибору може бути пов'язана з тим, що етіопатогенами НП є атіпові збудники. Тому на другому етапі антибіотикотерапії слід додати макролід до β -лактаму або ж замість такої комбінованої терапії призначити монотерапію фторхінолоном III–IV покоління.

Критерії ефективності антибактеріальної терапії. Оцінку ефективності антибактеріальної терапії препаратом першого ряду необхідно (*обов'язково!*) проводити через 48 год від початку лікування (повторний огляд хворого). Доцільним є контакт із пацієнтом по телефону на другий день від початку лікування.

Основними критеріями ефективності в ці терміни слід вважати зменшення виразності інтоксикації та зниження температури тіла хворого, відсутність ознак дихальної недостатності. Якщо на початку лікування у пацієнта були відсутні ці прояви захворювання, слід орієнтуватися на його загальний стан та показники загального клінічного аналізу крові (кількість лейкоцитів, ШОЕ). За наявності позитивної динаміки наведених показників продовжують призначену антибактеріальну терапію. Якщо у пацієнта зберігаються висока лихоманка та інтоксикація або симптоматика прогресує, то лікування слід вважати неефективним. Необхідно замінити антибактеріальний засіб антибіотиком другого ряду та повторно визначити доцільність госпіталізації.

Тривалість антибактеріальної терапії. У пацієнтів із нетяжким перебігом НП антибактеріальна терапія може бути завершена після досягнення нормалізації температури тіла протягом 3–5 днів. У таких випадках тривалість лікування складає зазвичай 7–10 днів. У разі отримання клінічних або епідеміологічних даних, які свідчать про мікоплазмову або хламідійну етіологію НП, тривалість антибактеріальної терапії складає в середньому 10–14 днів. Якщо позитивний ефект лікування досягнутий, у ці терміни заміна антибіотика недоцільна.

Критерії достатності антибактеріальної терапії хворих на НП

1. Температура тіла нижче 37,5 °С. Відсутність симптомів інтоксикації.
2. Відсутність ознак дихальної недостатності (частота дихання менше 20 за хвилину).
3. Відсутність гнійного мокротиння.
4. Кількість лейкоцитів у крові менше 10×10^9 /л, нейтрофільних гранулоцитів – менше 80 %, юних форм – менше 6 %.
5. Відсутність негативної динаміки за даними рентгенологічного дослідження. Продовження антибактеріальної терапії або її корекція при збереженні окремих клініко-рентгенологічних або лабораторних ознак захворювання не завжди доцільне (табл. 4).

Таблиця 4

Клінічні ознаки та стани, які не є показанням для продовження антибактеріальної терапії або її модифікації

| <i>Клінічна ознака</i> | <i>Пояснення</i> |
|--|---|
| Стійкий субфебрилітет (температура тіла в межах 37,0–37,5 °С) | За відсутності інших ознак бактеріальної інфекції може бути проявом неінфекційного запалення, постінфекційної астенії (вегетативної дисфункції), медикаментозної лихоманки |
| Збереження залишкових змін на рентгенограмі (інфільтрація, посилення легеневого малюнка) | Можуть зберігатися протягом 1–2 міс та більше після перенесеної пневмонії |
| Сухий кашель | Може зберігатися протягом 1–2 міс після перенесеної пневмонії, особливо у курців та пацієнтів із ХОЗЛ |
| Збереження хрипів під час аускультатії | Сухі хрипи можуть зберігатися протягом 3–4 тиж і більше після перенесеної пневмонії і свідчать про природний перебіг захворювання (локальний ендобронхіт або пневмосклероз на місці фокуса запалення) |
| Збільшення ШОЕ | Неспецифічний показник, не є лише ознакою бактеріальної інфекції |
| Слабкість, що зберігається, пітливість | Прояви постінфекційної астенії |

У більшості випадків ці симптоми НП зникають самостійно або під впливом симптоматичного лікування. Тривалий субфебрилітет не є ознакою бактеріальної інфекції, частіше це прояв постінфекційної астенії у хворого.

Рентгенологічна динаміка відбувається більш повільно, ніж клінічна, тому дані контрольного рентгенологічного дослідження легень не можуть бути беззаперечним критерієм для визначення тривалості антибактеріальної терапії. Лише у 60 % пацієнтів у віці до 50 років із НП без супутніх захворювань зворотний розвиток рентгеноморфологічних змін в легенях відбувається впродовж перших 4 тиж. Однак у випадку тривалої наявності клінічної, лабораторної та рентгенологічної симптоматики НП потрібно проводити диференційну діагностику з такими захворюваннями, як емпієма плеври, рак легень, туберкульоз, застійна серцева недостатність тощо.

Емпірична антибактеріальна терапія хворих на НП в умовах стаціонару (табл. 5). Хворим I та II груп, які госпіталізовані за соціальних обставин, призначають відповідну пероральну антибактеріальну терапію.

Госпіталізованим до терапевтичного відділення хворим *III групи* необхідно проводити комбіновану антибіотикотерапію з використанням парентерально амінопеніциліну, переважно захищеного (амоксицилін/клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам), або цефалоспорину II–III покоління (цефуроксим, цефотаксим, цефтріаксон) у поєднанні з макролідом. За відсутності порушень всмоктування в травному тракті макролід приймається перорально. У разі неможливості прийому хворим препарату вибору слід призначити фторхінолон III–IV покоління (монотерапія).

У хворих цієї групи відсутність ефекту при лікуванні препаратами вибору може бути пов'язана з тим, що етіопатогенами НП є грамнегативні ентеробактерії, які продукують β-лактамази розширеного спектра дії – інактиватори цих груп антибіотиків. У зв'язку з цим на другому етапі антибіотикотерапію слід продовжити фторхінолоном III–IV покоління або ж карбапенемом.

Хворим *IV групи* слід невідкладно призначити антибактеріальну терапію, оскільки затримка призначення антибіотика навіть на 4 год достовірно підвищує ризик смерті у таких пацієнтів. Для лікування хворих цієї групи, які не мають факторів ризику інфікування *P. aeruginosa*, рекомендують внутрішньовенно вводити захищений амінопеніцилін (амоксицилін/клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам) або цефалоспорин III покоління (цефотаксим, цефтріаксон) у поєднанні з макролідом. Як альтернативну терапію пропонують комбінацію фторхінолону III–IV покоління з β-лактамом. При легіонельозній пневмонії ефективно поєднання макроліда з рифампіцином, а як альтернативну терапію рекомендують призначити фторхінолон III–IV покоління.

Для лікування хворих *IV групи* з наявністю факторів ризику інфікування *P. aeruginosa* необхідно призначити внутрішньовенно антипсевдомонадний цефалоспорин III–IV покоління (цефтазидим, цефоперазон, цефепім) у поєднанні з аміноглікозидом та левофлоксацином або ципрофлоксацином. Як альтернативну терапію пропонують цефалоспорин, активний відносно синьогнійної палички (цефтазидим, цефоперазон, цефепім), у поєднанні з аміноглікозидом та макролідом.

Таблиця 5

Антибактеріальна терапія хворих на НП в умовах стаціонару

| Група хворих | Можливий збудник | Антибіотик першого ряду | | Антибіотик другого ряду |
|---|--|--|--|---|
| | | Препарат вибору | Альтернативний препарат | |
| III група (госпіталізовані у терапевтичне відділення з нетяжким перебігом НП) | <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , атипові збудники, грамнегативні ентеробактерії | Парентеральне застосування (внутрішньом'язово, внутрішньовенно): амінопеніцилін, переважно захищений + макролід (<i>per os</i>) або цефалоспорин I–III покоління + макролід (<i>per os</i>) | Внутрішньовенне застосування: фторхінолон III–IV покоління | Внутрішньовенне застосування: фторхінолон III–IV покоління або карбапенем |

| Група хворих | Можливий збудник | Антибіотик першого ряду | | Антибіотик другого ряду |
|--|--|--|--|---|
| | | Препарат вибору | Альтернативний препарат | |
| IV група (госпіталізовані у відділення реанімації з тяжким перебігом НП) | <i>S. pneumoniae</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. pneumoniae</i> , грамнегативні ентеробактерії, <i>Pseudomonas spp.</i> , полімікробні асоціації | Внутрішньовенне застосування: захищений амінопеніцилін + макролід або цефалоспорин III покоління + макролід | Внутрішньовенне застосування: фторхінолон III–IV покоління + Р-лактам | Внутрішньовенне застосування: карбапенем + фторхінолон III–IV покоління або карбапенем + макролід |
| | | При підозрі на <i>P. aeruginosa</i> внутрішньовенне застосування: цефалоспорин III–IV покоління, активний відносно синьогнійної палички + аміноглікозид + ципрофлоксацин (левофлоксацин) | Внутрішньовенне застосування: цефалоспорин III–IV покоління, активний відносно синьогнійної палички + аміноглікозид + макролід | Внутрішньовенне застосування: меропенем + аміноглікозид + ципрофлоксацин (левофлоксацин) |

Критерії ефективності антибактеріальної терапії. Оцінку ефективності антибактеріальної терапії з використанням препаратів першого ряду необхідно (*обов'язково!*) проводити через 48–72 год від початку лікування. Основними критеріями ефективності в цей термін слід вважати зменшення проявів інтоксикації та зниження температури тіла хворого, відсутність ознак дихальної недостатності. За наявності позитивної динаміки наведених показників призначену антибактеріальну терапію продовжують. Якщо у пацієнта зберігаються висока лихоманка та інтоксикація, або симптоматика прогресує, то лікування слід вважати неефективним і провести відповідну корекцію терапії.

За неефективності антибактеріальної терапії необхідно додатково обстежити хворого для уточнення діагнозу або виявлення можливих ускладнень пневмонії.

Тривалість антибактеріальної терапії. У пацієнтів з нетяжким перебігом НП антибактеріальна терапія може бути завершена після досягнення стійкої нормалізації температури тіла протягом 3–5 днів. У таких випадках тривалість лікування звичайно складає 7–10 днів.

У хворих на НП із тяжким перебігом та невстановленою етіологією тривалість антибіотикотерапії складає 10 днів. У цей термін звичайно відзначають зникнення лейкоцитозу.

У разі отримання клінічних або епідеміологічних даних, які свідчать про мікоплазмову або хламідійну етіологію захворювання, тривалість антибактеріальної терапії складає в середньому 10–14 днів.

При лікуванні хворих на НП стафілококової етіології або зумовлену грамнегативними ентеробактеріями рекомендують проведення більш тривалої антибактеріальної терапії – від 14 до 21 днів, а за наявності даних щодо легіонельозної етіології захворювання – 21 день.

Продовження антибактеріальної терапії та перебування в стаціонарі при збереженні окремих клініко-рентгенологічних або лабораторних ознак захворювання не завжди доцільне. У більшості випадків ці симптоми НП зникають самостійно або під впливом симптоматичного лікування. Тривалий субфебрилітет не є ознакою бактеріальної інфекції, ймовірно, це прояв постінфекційної астенії у хворого.

Рентгенологічна динаміка відбувається більш повільно, ніж клінічна, тому дані контрольної рентгенографії легень не можуть бути беззаперечним критерієм для визначення тривалості антибактеріальної терапії. Лише у кожного 4-го пацієнта старшого віку за наявності супутніх захворювань та ускладненого перебігу НП (вторинна бактеріємія) повне розсмоктування пневмонічної інфільтрації відзначається впродовж місяця.

У пацієнтів із ранньою (адекватною) клінічною «відповіддю» на призначену антибактеріальну терапію можлива заміна парентерального введення антибіотиків на пероральний прийом з подальшою випискою зі стаціонару.

Пацієнтам з відсутністю адекватної клінічної «відповіді» на лікування протягом перших трьох днів після госпіталізації або з раннім швидким погіршенням клінічного перебігу захворювання через 24–48 год після початку лікування необхідно провести корекцію лікування та додаткове обстеження.

У випадку тривалого збереження клінічної, лабораторної та рентгенологічної симптоматики НП потрібно проводити диференційну діагностику з такими захворюваннями, як рак легень, туберкульоз, застійна серцева недостатність та ін.

Затяжний перебіг НП

У більшості хворих на НП після 3–5 днів потенційно ефективної антибактеріальної терапії нормалізується температура тіла та регресують інші клінічні ознаки захворювання. При цьому одужання за даними рентгенологічного дослідження відзначають пізніше клінічного. У тих випадках, коли на фоні покращання клінічної картини до кінця 4-го тижня від початку захворювання не вдається досягти повного рентгенологічного розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін у легенях, необхідно думати про пневмонію, яка не розсмоктується (повільно розсмоктується) або про пневмонію із затяжним перебігом.

Можливі фактори ризику затяжного перебігу захворювання

1. Вік старше 50 років.
2. Алкоголізм.
3. Наявність супутніх інвалідизуючих захворювань внутрішніх органів (хронічне обструктивне захворювання легень, застійна серцева недостатність, ниркова недостатність, злоякісна пухлина, цукровий діабет та ін.).
4. Тяжкий перебіг пневмонії.
5. Мультичасткова поширеність пневмонічної інфільтрації.
6. Вірулентні збудники пневмонії (*L. pneumophila*, *S. aureus*, грамнегативні ентеробактерії).
7. Тютюнопаління.
8. Клінічна неефективність призначеної терапії (зберігаються лейкоцитоз та лихоманка).
9. Вторинна бактеріємія.
10. Набута антибіотикорезистентність збудника захворювання.

Особливого значення набуває правильність вибору емпіричної антибактеріальної терапії, режиму дозування та дотримання хворим усіх лікарських рекомендацій. Необхідно бути впевненим, що у вогнищі запалення створена необхідна концентрація антибіотика, а тому необхідно виключити «секвестровані» фокуси інфекції (наприклад, емпієма плеври, абсцес легень, поза-торакальні «відсіви»).

Особливе значення має диференційна діагностика між НП із затяжним перебігом та вогнищево-інфільтративним туберкульозом легень. Також слід враховувати широке коло неінфекційних захворювань, які мають подібні до пневмонії ознаки та створюють при цьому певні диференційно-діагностичні труднощі.

За наявності факторів ризику затяжного перебігу НП, але якщо при цьому спостерігається клінічне покращання, через 4 тиж доцільно провести контрольне рентгенологічне дослідження органів грудної клітки. Якщо ознаки клінічного покращання відсутні та/або у пацієнта наявні фактори ризику затяжного перебігу НП, тоді, безумовно, показане негайне додаткове обстеження хворого – КТ органів грудної клітки, фібробронхоскопія та ін.

Помилки в лікуванні хворих на НП. На жаль, при проведенні антибіотикотерапії хворим на НП трапляються типові помилки (табл. 6).

Таблиця 6

Найбільш типові помилки при проведенні антибактеріальної терапії НП у дорослих

| Призначення | Коментар |
|---|---|
| Щодо вибору препарату | |
| Гентаміцин | Аміноглікозиди не активні відносно <i>S. pneumoniae</i> |
| Ампіцилін | Низька біодоступність препарату – 40 % (для порівняння – біодоступність амоксициліну досягає 75–93 %) |
| Ко-тримоксазол | Поширені резистентні штами <i>S. pneumoniae</i> і <i>H. influenzae</i> , часті шкірні алергічні реакції. Існують безпечніші препарати |
| Антибіотики + ністатин | Відсутні докази клінічної ефективності ністатину для профілактики кандидозу у пацієнтів без імунodefіциту, необґрунтовані економічні витрати |
| Щодо тривалості терапії | |
| Часта заміна антибіотиків у процесі лікування, яку пояснюють небезпекою розвитку резистентності | Показання для заміни антибіотиків: а) клінічна неефективність, про яку можна робити висновки через 48–72 год терапії; б) розвиток серйозних небажаних явищ, що вимагають відміни антибіотика; в) висока потенційна токсичність антибіотика, що обмежує тривалість його застосування |
| Продовження антибіотикотерапії при збереженні окремих рентгенологічних і/або лабораторних змін до їхнього повного зникнення | Основним критерієм відміни антибіотика є зворотний розвиток клінічних симптомів пневмонії (нормалізація температури тіла, зменшення кашлю, виділення мокротиння та ін.). Збереження окремих лабораторних і/або рентгенологічних змін не є абсолютним критерієм для продовження антибіотикотерапії |

На сьогодні відсутні необхідні докази доцільності призначення різних біогенних стимуляторів, антигістамінних препаратів, вітамінів, імуномодуляторів (за винятком гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора і препаратів IgG для внутрішньовенного введення), а також тривалого застосування нестероїдних протизапальних препаратів та ненаркотичних анальгетиків. Ефективність та безпека цих лікарських засобів не підтверджені результатами рандомізованих контрольованих досліджень, що вимагає подальшого вивчення, тому рекомендувати їх для лікування хворих на НП нецільно. Разом із тим у випадку тяжкого перебігу захворювання визначена доцільність використання інфузійної терапії (реосорбілакт, сорбілакт) для корекції гіповолемії і порушень реологічних властивостей крові, а також кисневої терапії для ліквідації проявів гіпоксії.

Лікування госпітальної пневмонії

Антибактеріальна терапія

Діагноз ГП – безумовне показання для застосування антибіотиків, які є основою лікування у таких хворих. Антибактеріальне лікування необхідно починати одразу після встановлення діагнозу. Абсолютно неприйнятним є зволікання з терміновим призначенням антибіотиків пацієнтам із тяжким перебігом захворювання через відсутність результатів бактеріоскопії і засіву мокротиння, оскільки затримка введення першої дози антибіотика значно підвищує ризик смерті таких хворих.

Найважливішим фактором підвищення виживання хворих на ГП є своєчасне призначення адекватної антибіотикотерапії.

Критерієм адекватності антибіотикотерапії є активність застосовуваного(их) антибіотика(ів) відносно всіх ймовірних та/або виявлених мікроорганізмів (за винятком *P. aeruginosa*, відносно якої повинні бути активними не менше двох антибіотиків).

Принципи антибіотикотерапії хворих на ГП. При виборі і проведенні антибіотикотерапії відповідно до наявних рекомендацій, зокрема Американського Торакального Товариства, необхідно враховувати наступні моменти:

– чим важче перебіг ГП, тим більш широкий і важкопрогнозований спектр патогенів;

– чим триваліший період перебування хворого в лікарні і у ВРІТ, тим частіше зустрічається полімікробна інфекція і тим більша ймовірність наявності мультирезистентних штамів патогенів.

На сьогодні при проведенні антибіотикотерапії хворих на ГП користуються двома основними принципами – ескалації і деескалації.

Принцип ескалації («збільшення») передбачає вибір для початкової терапії антибактеріальних препаратів з вузьким спектром дії, подальшим розширенням спектра охоплення мікрофлори у випадку неефективності проведеної терапії. Режим ескалації, очевидно, ефективний при інфекціях,

які не загрожують життю хворого, коли можна дочекатися результатів посіву і проводити «цілеспрямовану» терапію.

Принцип деескалації («зниження») застосовують за наявності інфекції, що загрожує життю хворого, коли починають лікування («стартова терапія») з одного чи більше антибіотиків широкого спектра, а після ідентифікації збудника і визначення чутливості вирішують питання щодо можливої заміни антибіотика препаратом з більш вузьким спектром дії. Режим деескалації комбінує у собі сильну антибактеріальну дію і високу вартість, тому при виборі цього режиму необхідно бути впевненим у вірності встановлення діагнозу ГП. Якщо антибіотик(и) широкого спектра застосовувати тоді, коли у хворих ще не розвинулася ГП, то це може призводити до селекції полірезистентних штамів мікроорганізмів і надалі до збільшення ризику розвитку вкрай тяжкої нозокоміальної інфекції, в т. ч. ГП або ВАП.

З практичних міркувань розрізняють *емпіричну антибіотикотерапію* (якщо не визначено етіологію захворювання) і *антибіотикотерапію хворих на ГП зі встановленою етіологією*. Оскільки на даний час не існує ефективних методів етіологічної експрес-діагностики ГП, у реальних умовах початкова етіотропна терапія практично завжди є емпіричною.

Емпірична антибіотикотерапія хворих на ГП. Найбільш виправданим підходом до емпіричної антибіотикотерапії хворих на ГП є лікування залежно від термінів виникнення пневмонії («рання», «пізня») та наявності модифікуючих факторів ризику інфікування полірезистентними штамми мікроорганізмів (табл. 7, 8).

Таблиця 7

**Емпірична антибактеріальна терапія хворих на «ранню» ГП
без факторів ризику наявності полірезистентних штамів збудників**

| <i>Імовірний збудник</i> | <i>Препарат вибору</i> |
|--|---|
| <i>S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus (MSSA),</i> грамнегативні бактерії кишкової групи зі звичайною чутливістю до антибіотиків: <i>E. coli, K. pneumoniae, Enterobacter spp., Proteus spp., S. marcescens</i> | Цефтріаксон або фторхінолон III–IV покоління, або захищений амінопеніцилін (амокіцилін/клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам), або карбапенем (меропенем, іміпенем) |

Таблиця 8

**Емпірична антибактеріальна терапія хворих на «ранню» ГП
з факторами ризику наявності полірезистентних штамів збудників
та «пізною» ГП**

| <i>Імовірний збудник</i> | <i>Препарат вибору</i> |
|---|---|
| Грамнегативні бактерії: <i>P. aeruginosa, K. pneumoniae</i> (продуценти ESBL) <i>Acinetobacter spp. L. pneumophila</i> Грампозитивні коки Резистентні до метициліну <i>S. aureus</i> (MRSA) | Цефалоспорин з антисиньогнійною активністю (цефепім, цефтазидим) або карбапенем (іміпенем, меропенем), або захищений β-лактам (піперацилін/тазобактам) + фторхінолон із антисиньогнійною активністю або аміноглікозид (амікацин, гентаміцин, тобраміцин) + лінезолід або ванкоміцин (за наявності факторів ризику MRSA чи висока частота нозокоміальних інфекцій у даному стаціонарі) |

Антибактеріальна терапія хворих на ГП встановленої етіології

Перелік препаратів, які мають підтверджену клінічну ефективність при лікуванні хворих з ГП встановленої етіології, не слід обмежувати наведеними в таблиці. Відбір нових препаратів для їх використання як засобів вибору має ґрунтуватися на експертній оцінці опублікованих результатів клінічних випробувань, а також з урахуванням національних і міжнародних рекомендацій (табл. 9).

Таблиця 9

Антимікробні препарати для лікування хворого на ГП встановленої етіології

| Збудник | Препарат вибору | Альтернативний препарат |
|---|--|--|
| <i>B. coli</i> (ESBL –) | Цефалоспорин III–IV покоління чи інгібіторзахищений пеніцилін або фторхінолон | Карбапенем |
| <i>E. coli</i> (ESBL +) | Карбапенем | Фторхінолон чи цефоперазон/сульбактам + аміноглікозид |
| <i>K. pneumoniae</i> (ESBL –) | Цефалоспорин III–IV покоління або інгібіторзахищений пеніцилін чи фторхінолон | Карбапенем + аміноглікозид |
| <i>K. pneumoniae</i> (ESBL +) | Карбапенем | Фторхінолон чи цефоперазон/сульбактам аміноглікозид |
| <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Morganella spp.</i> <i>Serratia spp.</i> | Цефепім | Карбапенем або фторхінолон + аміноглікозид |
| <i>P. aeruginosa</i> | Цефепім чи цефтазидим чи цефоперазон + аміноглікозид або ципрофлоксацин чи левофлоксацин | Ципрофлоксацин чи левофлоксацин чи карбапенем + аміноглікозид |
| <i>Acinetobacter spp.</i> | Цефоперазону сульбактам чи карбапенем + аміноглікозид | Цефепім чи цефтазидим чи фторхінолон + аміноглікозид |
| <i>S. maltophilia</i> | Ко-тримоксазол | |
| Метициліночутливий <i>S. aureus</i> (MSSA) | Оксацилін, цефазолін, амоксицилін/клавуланова кислота | Фторхінолон чи кліндаміцин |
| Метицилінорезистентний <i>S. aureus</i> (MRSA) | Лінезолід | Ванкоміцин чи котримоксазол + рифампіцин чи фторхінолон |
| <i>S. pneumoniae</i> | Цефотаксим або цефтріаксон чи цефепім | Левовлоксацин чи моксифлоксацин чи амоксицилін/клавуланова кислота |
| <i>Legionella spp.</i> | Ципрофлоксацин, левофлоксацин чи моксифлоксацин | Еритроміцин + рифампіцин |

Вибір шляху введення антибіотиків визначається тяжкістю стану пацієнтів, фармакодинамічними і фармакокінетичними особливостями препаратів. Деякі препарати добре проникають і утворюють високі концентрації у легеневої тканині (наприклад, фторхінолони і лінезолід), інші (наприклад, ванкоміцин) – погано. Варто також пам'ятати, що деякі групи антибіотиків (β -лактами) є «терміно-залежними» і їх ефективність визначається терміном, протягом якого їх концентрація вища за мінімальну пригнічуючу концентрацію (МПК) збудника, що вимагає чіткого дотримання необхідної частоти введення чи постійної інфузії. Інші препарати (фторхінолони, аміноглікозиди) є «кон-

центрація-залежними», тобто їх призначення у високих дозах призводить до збільшення активності. Крім того, було доведено, що одноразове введення правильно розрахованої добової дози аміноглікозидів (з урахуванням маси тіла пацієнта і функції нирок) підвищує не тільки їх ефективність, але і безпечність лікування.

На початку лікування більшості пацієнтів з ГП необхідно призначати антибіотики внутрішньовенно. Надалі у пацієнтів із клінічною ефективністю терапії і без порушення функції травного тракту можливе пероральне використання препаратів, що мають добру біодоступність (наприклад, фторхінолонів і лінезоліду).

Ефективним підходом також є призначення β -лактамів методом постійної інфузії, що має певні фармакокінетичні, економічні і, можливо, клінічні переваги перед традиційним інтермітуючим введенням.

Традиційно антибіотикотерапія хворих на ГП складає 14–21 день. Збільшення її тривалості може призвести до суперінфекції полірезистентними госпітальними збудниками, зокрема *P. aeruginosa* і мікроорганізмами родини *Enterobacteriaceae*. При ВАП значне клінічне поліпшення спостерігається вже протягом перших 6 днів терапії, а збільшення її тривалості до 14 днів призводить до колонізації *P. aeruginosa* і мікроорганізмами родини *Enterobacteriaceae*.

Потреба в корекції емпіричної антибіотикотерапії може виникнути після отримання результатів мікробіологічного дослідження зразків крові чи секрету дихальних шляхів. Терапію замінюють лише у випадку виділення резистентного збудника та/або за відсутності клінічного поліпшення.

Крім цього, при заміні терапії можуть бути призначені антибіотики більш вузького спектра дії у разі відсутності збудників, проти яких була спрямована емпірична терапія (наприклад, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*) чи у випадку виділення збудника, який чутливий до препаратів із більш вузьким спектром активності (наприклад, виділена *E. coli*, чутлива до амоксицилін/клавуланової кислоти, тому доцільно відмінити емпірично призначений карбапенем).

У будь-якому випадку основним критерієм для заміни антибактеріальної терапії є її клінічна неефективність.

Оцінку ефективності лікування хворих на ГП проводять за клінічними і мікробіологічними критеріями. З клінічної точки зору відзначають одужання, покращання, погіршення, рецидив, летальний кінець. Оцінюють такі клінічні показники, як лихоманка, кількість і характер мокротиння, лейкоцитоз чи лейкопенія, оксигенація крові, рентгенологічна картина, а також стан інших органів і систем. Клінічне поліпшення визначають переважно через 48–72 год від початку терапії, тому стартову терапію протягом цього часу в більшості випадків не змінюють. Винятком є програює погіршення стану чи результати мікробіологічного дослідження, що вимагають корекції.

Мікробіологічну ефективність лікування хворих на ГП визначають за даними дослідження секрету дихальних шляхів і оцінюють як ерадикацію, суперінфекцію (поява нового збудника), рецидив (елімінація з наступною появою первісного збудника) чи персистенцію. Однак мікробіологічні параметри, що вказують на необхідність зміни терапії, вивчені недостатньо.

Результати рентгенографічного дослідження органів грудної клітки мають обмежену значущість при оцінці динаміки ГП з тяжким перебігом, тому що часто відзначається первинне рентгенологічне погіршення, особливо в пацієнтів з бактеріємією чи інфекцією, викликаною високовірulentними мікроорганізмами. Крім того, у осіб похилого віку або із супутніми захворюваннями (наприклад, ХОЗЛ) позитивна динаміка рентгенологічних симптомів відбувається повільніше, ніж клінічних.

Прогностично несприятливим є ураження нових часток легень, збільшення розміру інфільтрату більш ніж на 50 % протягом 48 год, поява вогнищ деструкції, наявність великого плеврального випоту.

Клінічні ознаки (наприклад, лихоманка) і лабораторні показники (лейкоцитоз, оксигенація) повинні оцінюватись з урахуванням динаміки інших проявів ГП.

Сульфаніламідні препарати використовують для лікування вогнищевих пневмоній легкої та середньої тяжкості. Особливо широко застосовують пролонговані препарати (сульфамометоксин, сульфадиметоксин, сульфадіазин) і бісептол (бактрим). Тривалість безперервного курсу становить 7–14 днів, триває до 3–5 днів після усунення основних симптомів захворювання.

Інколи призначають нітроксолін, активний відносно грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів, грибів. Ефективне поєднання нітроксоліну з ністатином та леворином.

При тривалій антибіотикотерапії проводять профілактику кандидозу, призначають леворин, амфотерицин В усередину або у вигляді інгаляцій.

Дезінтоксикаційна терапія

Застосовується при тяжкому чи ускладненому перебігу пневмоній. Використовують внутрішньовенні краплинні трансфузії реополіглокіну 400–800 мл/добу, гемодезу 200–400 мл/добу. При вираженій дегідратації, явищах судинної недостатності вводять 10 % розчин альбуміну, протеїну.

Імунотерапія

Використовується при тяжких і деструктивних пневмоніях, включає введення одноступінчастої гіперімунної плазми – антистафілококової, антисиньогнійної, антипротейної по 4–5 мл/кг протягом 10–12 днів. Як неспецифічний імуномодулятор застосовують аутогемотерапію.

Протишокова терапія

За наявності показань вводять 60–90 мг преднізолону або 100–250 мг гідрокортизону у 200–400 мл ізотонічного розчину хлориду натрію, 1–2 мл кордіаміну. При кардіальній недостатності вводять серцеві глікозиди – 0,5 мл 0,06 % корглюкону або 0,05 % строфантину внутрішньовенно.

Профілактика ДВЗ-синдрому

Проводиться при кровохарканні, зростаючій тромбоцитопенії, гіперфібриногенемії. Полягає у призначенні гепарину по 40,000–60,000 ОД/добу і антиагрегантів – дипіридамолу по 25 мг 3 рази на день, ксантинолу нікотинату по 150 мг 3 рази на день, пентоксифіліну по 200 мг 3 ази на день всередину чи 100 мг внутрішньовенно краплинно 2 рази на день. Призначається ацетилсаліцилова кислота по 250–500 мг/добу, індометацин по 250 мг тричі на день. При кровохарканні або легеневій кровотечі додатково вводять 1 мл 1 % морфіну.

Протикашльові препарати

Призначають при сухому, непродуктивному, виснажливому кашлі – глауцин по 50 мг, лібексин по 100 мг, тусупрекс по 20 мг 3–4 рази/добу.

Бронхолітики

Препарати усувають реактивний бронхоспазм, зменшують запальний набряк слизової оболонки бронхів, мають виражену відхаркувальну дію.

Еуфілін застосовують по 5–10 мл 2,4 % розчину внутрішньовенно.

Інгаляції аерозолів (сальбутамол, беротек, атровент, беродуал) або солутану по 10–30 крапель per os призначають 2–3 рази на день.

Муколітики

Застосовують для розрідження мокротиння, призначають всередину або інгаляційно – мукосольвін, бромгексин, трипсин, хімотрипсин, хімопсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза. З перших днів захворювання застосовують інгаляції гідрокарбонату та хлориду натрію, ефірних масел.

Анаболічні препарати

Призначають при виснаженні, гнійній інтоксикації, деструктивних процесах: неробол по 5 мг 2 рази на день 4–8 тиж; ретаболіл по 1 мл 1 раз на день на 7–10 днів; метилурацил по 1,0 г 3–4 рази на день протягом 14 днів. При затяжному перебігу гострої пневмонії призначають преднізолон по 40–80 мг на 5–10 днів.

У період ремісії захворювання використовуються фітопрепарати імунотулюючої дії, які підвищують захисні сили організму. Призначається лікувальна фізкультура, водні процедури. Реабілітаційні заходи проводяться також у санаторно-курортних умовах.

Профілактика

Розрізняють первинну та вторинну профілактику пневмоній.

Мета *первинної профілактики* – попередити розвиток гострої пневмонії. Вона складається з загальногігієнічних засобів: режим праці, боротьба з пилом, шкідливими газами, перегріваннями, переохолодженнями, заняття фізкультурою, холодний душ, припинення паління, санація вогнищ хронічної інфекції носоглотки, своєчасне та раціональне лікування гострих респіраторних захворювань, протиепідемічні заходи (пневмококова вакцина при високому ризику пневмококової інфекції, грипозна вакцина), ізоляція хворих.

Мета *вторинної профілактики* – загальмувати подальше прогресування пневмонії, попередити розвиток ускладнень та загострень. Вона включає цілий комплекс лікувально-профілактичних заходів, які проводяться послідовно на етапах реабілітації – поліклініка–стаціонар–санаторій.

У період ремісії захворювання використовують фітопрепарати імунomodуючої дії, які підвищують захисні сили організму. Призначається лікувальна фізкультура, водні процедури.

Профілактика ГП. Необхідність розробки і впровадження засобів профілактики ГП зумовлена її значною поширеністю, особливо серед хворих хірургічних відділень, пацієнтів із тяжкою механічною і термічною травмою та серед осіб з порушенням свідомості, що призводить до збільшення терміну госпіталізації, підвищення витрат на лікування, а також супроводжується високою летальністю. Значні витрати на лікування хворих з ГП зумовлені як початковою тяжкістю пацієнтів, так і особливостями етіологічної структури збудників, серед яких переважають бактерії, що є полірезистентними до антимікробних засобів.

Враховуючи фактори ризику і патогенез ГП, профілактика повинна складатися з комплексу взаємозалежних заходів організаційного, технічного і медичного характеру, що знижують імовірність контамінації й інфікування та посилюють антиінфекційний захист самого пацієнта.

Найбільш високий ступінь обґрунтованості мають наступні напрямки профілактики ГП.

1. *Навчання персоналу* правилам догляду за хворими з порушеною свідомістю і бульбарними розладами; за пацієнтами, що одержують респіраторну підтримку, небулайзерну терапію чи ентеральне харчування, з позиції упередження впливу факторів, що провокують розвиток ГП.

Найбільш важливі дотримання кута нахилу головного кінця ліжка (30–40 °), періодичний контроль положення шлункового зонда, перистальтики і засвоєння суміші, що вводиться, тиску в манжеті ендотрахеальної чи трахеостомічної трубки, обробка шкірного покриву.

2. *Переривання шляхів передачі інфекції*, що включає наступне:

- використання одноразового стерильного витратного матеріалу, який контактує з дихальними шляхами пацієнта;
- щоденна стерилізація небулайзера;
- зміна зволожувача при його контамінації;
- своєчасне видалення конденсату з дихального контуру;
- використання стерильного розчину для небулайзерної терапії, зволоження повітря та ін.;
- стерилізація багаторазового дихального контуру перед його використанням для нового пацієнта (не рекомендується часто замінювати контур у пацієнта доцільно не частіше, ніж кожні 48 год);

– ретельна аспірація секрету з надманжеткового простору з промиванням катетера тільки стерильним розчином;

– зміну ємності для збору аспірата перед використанням у іншого пацієнта.

3. *Попередження перенесення бактерій медичним персоналом, якому сприяє правильна організація процесу обробки рук: використання рідкого мила, антисептиків і одноразових серветок.* Рекомендується мити руки перед надяганням і після зняття рукавичок. Запобігти перехресній контамінації дозволяє зміна рукавичок до початку роботи з новим пацієнтом. Дуже дієвим заходом є ізоляція пацієнтів з інфекційними захворюваннями та організація допомоги у відділенні реанімації за принципом «один пацієнт – одна сестра». Така тактика особливо виправдана при інфекціях, викликаних полірезистентними штамми бактерій.

4. *Обмеження використання супутніх лікарських засобів, що сприяють підвищенню ризику ендogenous інфікування.* Ризик інфікування нижніх дихальних шляхів мікрофлорою ротоглотки і травного тракту неминуче збільшується при порушенні свідомості, пригніченні кашльового рефлексу, підвищенні рН шлунка.

Раціональне призначення снодійних та седативних засобів, наркотичних анальгетиків, міорелаксантів, антацидів значно знижує частоту розвитку ГП за рахунок обмеження процесу транслокації мікрофлори в дихальні шляхи. Допомагає у цьому використання сучасних допоміжних режимів ШВЛ і ненаркотичних анальгетиків, боротьба з парезом кишечника. З метою профілактики розвитку стресових виразок травного тракту перевагу варто надавати H₂-блокаторам і сукральфату, причому перші є препаратами вибору.

5. *Епідеміологічний контроль, який полягає в спостереженні за пацієнтами групи ризику розвитку нозокоміальних інфекцій, обліку поширеності цих інфекцій, аналізі етіологічної структури збудників, характеру і рівня антибіотикорезистентності.* Для контролю поширеності ГП варто орієнтуватися на стандартизовані показники – розраховувати її на 100 днів госпіталізації чи на 1000 днів ШВЛ.

6. *Селективна деконтамінація ротоглотки і травного тракту.* Класична схема селективної деконтамінації (СДК) травного тракту базується на поєднанні ентерального (через зонд) призначення неабсорбуючих антибіотиків (аміноглікозиди і поліміксин) з амфотерицином В, обробки ротоглотки 2 % пастою, що містить ці препарати, і парентеральному введенні антибіотиків широкого спектра дії (цефалоспорин III покоління або ципрофлоксацин). Головна роль СДК – запобігання надлишковій колонізації ротоглотки і кишечника грамнегативними аеробами і, отже, профілактика первинного і вторинного ендogenous інфікування.

Ризик розвитку ГП можна знизити за допомогою проведення антисептичної деконтамінації зубних пластинок 0,2 % хлорексидиновим гелем (тричі на добу) протягом усього періоду проведення ШВЛ.

7. Профілактичне призначення антибактеріальних препаратів. На сьогодні відсутні аргументовані докази ефективності системного призначення антибактеріальних препаратів з метою профілактики ГП у пацієнтів із факторами ризику, в т. ч. тим, що знаходяться на ШВЛ.

Призначення цефалоспоринів I–III покоління знижує ризик виникнення «ранньої» ГП, однак є фактором, що сприяє розвитку «пізньої» ГП, викликаній неферментуючими грамнегативними бактеріями. В основу прийняття індивідуального рішення повинні бути покладені характер основної і супутньої патології, прогнозована тривалість ШВЛ і наявність ризику аспірації на догоспітальному етапі.

Коронавірусна хвороба (затверджена офіційна скорочена назва – **COVID-19**) – інфекційна хвороба, яку вперше виявили у людини в грудні 2019 року. Це гостре, іноді важке респіраторне захворювання, викликане новим коронавірусом SARS-CoV-2. Профілактика полягає у вакцинації та запобіжних заходах інфекційного контролю (наприклад, маски для обличчя, миття рук, соціальне дистанціювання, ізоляція інфікованих осіб).

I. Противірусна/імуномодуюча та підтримуюча терапія у дорослих та пацієнтів дитячого віку із підозрою або підтвердженням COVID-19

При госпіталізації обстеження здійснюються для оцінки клінічного стану пацієнта та визначення можливості застосування зазначених у протоколі лікарських засобів.

Перелік обстежень при госпіталізації: ЕКГ; загальний клінічний аналіз крові з підрахунком формених елементів, гематокриту; загальний клінічний аналіз сечі; біохімічний аналіз крові; визначення рівня глюкози крові.

Таблиця 10

Лікування дорослих пацієнтів з COVID-19

| Ступінь тяжкості COVID-19 | Лікування |
|--------------------------------------|---|
| Легкий (утруднення дихання відсутнє) | <p>Амбулаторне лікування: надати пацієнту інформацію щодо повноцінного харчування та відповідної регідратації.</p> <p>Симптоматичне лікування із застосуванням жарознижуючих засобів (парацетамол, ібупрофен тощо) при лихоманці та болю.</p> <p>Застереження: парацетамол приймати не більше 1 г на прийом і не більше 3 г на добу. Уникати використання високих доз ібупрофену (≥ 2400 мг на добу) в пацієнтів із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю (II–III функціональний клас за критеріями NYHA), діагностованою ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій та/або цереброваскулярними захворюваннями, хронічною хворобою нирок III–V стадій. При застосуванні ібупрофену в низьких дозах (до 1200 мг на добу) не спостерігається збільшення ризику серцево-судинних тромботичних подій.</p> <p>При легкому та середньому перебігу захворювання розгляньте призначення противірусних препаратів прямої дії для груп ризику</p> |

| Ступінь тяжкості COVID-19 | Лікування |
|--|---|
| Середній | <p>Перед початком та щодня протягом застосування ремдесивіру у дорослих пацієнтів рекомендовано визначати розрахункову швидкість клубочкової фільтрації. Ремдесивір не слід застосовувати пацієнтам з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м².</p> <p>До початку прийому ремдесивіру кожному пацієнту необхідно провести дослідження функціонального стану печінки та відстежувати його протягом всього періоду лікування. Пацієнтам із порушеннями функцій печінки слід призначати ремдесивір лише в тих випадках, коли потенційна користь перевищує потенційний ризик.</p> <p>Ремдесивір не слід застосовувати пацієнтам, у яких рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) у крові більше, ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми.</p> <p>Слід припинити застосування ремдесивіру пацієнтами, у яких АЛТ більше, ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми внаслідок лікування ремдесивіром (прийом можна відновити, коли АЛТ перевищує верхню межу норми менше, ніж у 5 разів) або підвищення рівня АЛТ супроводжується ознаками чи симптомами запалення печінки або підвищенням кон'югованого білірубіну, лужної фосфатази або міжнародного нормалізованого відношення.</p> <p>Не дозволено застосування ремдесивіру поза межами стаціонару</p> |
| <p>Тяжкий</p> <p>≥ 1 з наступного: частота дихання ≥ 30/хв (дорослі); ≥ 40/хв (діти < 5).</p> <p>Насичення киснем крові ≤ 93 %; співвідношення РаО₂/FіO₂ < 300.</p> <p>Інфільтрати в легенях > 50 % легеневого поля</p> | <p>Оптимальна підтримуюча терапія в лікарняній палаті (або відділенні/палаті інтенсивної терапії).</p> <p>Киснева підтримка.</p> <p>Системні кортикостероїди перорально або внутрішньовенно. Можна застосовувати дексаметазон або інші кортикостероїди (гідрокортизон, метилпреднізолон).</p> <p>Доза дексаметазону 6 мг один раз/добу є еквівалентною (з точки зору глюкокортикоїдного ефекту) 32 мг метилпреднізолону (8 мг кожні 6 год або 16 мг кожні 12 год) або 150 мг гідрокортизону (50 мг кожні 8 год).</p> <p>Тоцилізумаб рекомендовано застосовувати як додаток до терапії кортикостероїдами у пацієнтів, у яких спостерігається швидка декомпенсація дихання:</p> <ul style="list-style-type: none"> – пацієнти, що перебувають на інвазивній механічній вентиляції легень протягом не більше 24 год; – пацієнти зі швидко зростаючими потребами в кисні, що потребують неінвазивної механічної вентиляції легень або кисню через носові канюлі з високим потоком, та у яких підвищений рівень С-реактивного білка в 5 разів вище від верхнього референтного значення. <p>При прогресуванні захворювання тоцилізумаб призначають не раніше 7-го дня від початку клінічних симптомів або з урахуванням рентгенологічних змін (у деяких хворих клінічні ознаки початкового періоду відсутні).</p> <p>Рекомендована доза тоцилізумабу становить 8 мг/кг для внутрішньовенної інфузії однократно. Загальна доза не повинна перевищувати 800 мг. Тоцилізумаб слід розводити у 100 мл 0,9 % натрію хлориду і вводити впродовж години. Друга доза не повинна розглядатися, враховуючи невизначеність щодо доказів додаткової користі.</p> <p>Оскільки тоцилізумаб пригнічує вироблення С-реактивного білка, зменшення його рівня не слід використовувати як ознаку клінічного поліпшення.</p> <p><i>Протипоказання до призначення тоцилізумабу:</i></p> <p>АСТ/АЛТ перевищує норму в 5 разів; кількість нейтрофілів < 500, кількість тромбоцитів < 50 000; сепсис не спричинений SARS-CoV-2; підвищений рівень прокальцитоніну більше, ніж у 2 рази; наявність коморбідних станів, що можуть призвести до негативного прогнозу, ускладнений дивертикуліт, піодерміт, негативна відповідь на імуносупресивну терапію.</p> <p>Не дозволено застосування тоцилізумабу поза межами стаціонару.</p> |

| Ступінь тяжкості COVID-19 | Лікування |
|---|--|
| | <p>У хворих із прогресуючим перебігом захворювання і неефективністю ГКС треба розглянути можливість додатково призначення тофацитинібу – 10 мг двічі на день протягом 14 днів з продовженням терапії ГКС.</p> <p><i>Застереження:</i> даних щодо застосування тофацитинібу під час вагітності недостатньо. Препарат може проходити через плаценту, тому не можна виключати ризик для плода. Рішення щодо введення тофацитинібу повинно враховувати потенційну користь для матері та ризику для плода</p> |
| <p>Критичний ≥ 1 з наступного: гострий респіраторний дистрес-синдром; сепсис; змінена свідомість; поліорганна недостатність</p> | <p>Оптимальна підтримуюча терапія у відділенні/палаті інтенсивної терапії.</p> <p>Механічна вентиляція легень</p> <p>Призначення низькомолекулярних гепаринів , якщо це не протипоказано.</p> <p>Системні кортикостероїди внутрішньовенно. Можна застосовувати дексаметазон або інші кортикостероїди (гідрокортизон, метилпреднізолон).</p> <p>Доза дексаметазону 6 мг один раз/добу є еквівалентною (з точки зору глюкокортикоїдного ефекту) 32 мг метилпреднізолону (8 мг кожні 6 год або 16 мг кожні 12 год) або 150 мг гідрокортизону (50 мг кожні 8 год).</p> <p>Тривалість лікування до 7–10 днів.</p> <p>У разі прогресування дихальної недостатності та лабораторних ознак запалення можуть бути розглянуті вищі дози системних кортикостероїдів відповідно до інструкції для медичного застосування.</p> <p><i>Застереження:</i> контролюйте рівень глюкози, незалежно від того, чи відомо, що у пацієнта цукровий діабет.</p> <p>Спеціальна профілактика та лікування гострого респіраторного дистрес-синдрому.</p> <p>Запобігання подальшому фіброзу легень.</p> <p>За умови приєднання бактеріальної флори ретельно розгляньте застосування антибактеріальних або протигрибкових засобів відповідно до локальної епідеміології.</p> <p>Відстеження вторинних бактеріальних та опортуністичних інфекцій (<i>Aspergillus</i>).</p> <p>Варіанти додаткової терапії (за клінічними показаннями)</p> <p>1. Розгляньте тоцилізумаб.</p> <p><i>Показання до призначення тоцилізумабу:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – інтерстиціальна пневмонія з гострою дихальною недостатністю, прогресуюча дихальна недостатність, потреба підключення до неінвазивної або інвазивної вентиляції, наявність позалегенових уражень органів; – підвищення рівня С-реактивного білка, D-димеру та феритину корелює з підвищенням рівня IL-6 та поганим результатом у пацієнтів з тяжкою інфекцією COVID-19. <p>Якщо визначити рівні IL-6 неможливо, розглянути введення тоцилізумабу у хворих із прогресуючим тяжким перебігом захворювання та зростаючими показниками С-реактивного білка.</p> <p>Тоцилізумаб рекомендовано застосовувати як додаток до терапії кортикостероїдами у пацієнтів, у яких спостерігається швидка декомпенсація дихання:</p> <ul style="list-style-type: none"> – пацієнти, що перебувають на інвазивній механічній вентиляції легень протягом не більше 24 год; – пацієнти зі швидко зростаючими потребами в кисні, що потребують неінвазивної механічної вентиляції легень або кисню через носові канюлі з високим потоком, та у яких рівень С-реактивного білка в 5 разів вище від верхнього референтного значення. <p>При прогресуванні захворювання тоцилізумаб призначають не раніше 7-го дня від початку клінічних симптомів або з урахуванням рентгенологічних змін (у деяких хворих клінічні ознаки початкового періоду відсутні).</p> |

| Ступінь тяжкості COVID-19 | Лікування |
|---------------------------|---|
| | <p>Рекомендована доза тоцилізамабу становить 8 мг/кг для внутрішньовенної інфузії однократно. Загальна доза не повинна перевищувати 800 мг. Тоцилізамаб слід розводити у 100 мл 0,9 % натрію хлориду і вводити впродовж години. Друга доза не повинна розглядатися, враховуючи невизначеність щодо доказів додаткової користі. Оскільки тоцилізамаб пригнічує вироблення С-реактивного білка, зменшення його рівня не слід використовувати як ознаку клінічного поліпшення.</p> <p><i>Протипоказання до призначення тоцилізамабу:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – АСТ/АЛТ > 5 раз вище норми; – кількість нейтрофілів < 500; – кількість тромбоцитів < 50 000; – сепсис не спричинений SARS-CoV-2; – підвищений рівень прокальцитоніну більше, ніж у 2 рази; – наявність коморбідних станів, що можуть призвести до негативного прогнозу, ускладнений дивертикуліт, піддерміт, негативна відповідь на імуносупресивну терапію. <p>Не дозволено застосування тоцилізамабу поза межами стаціонару.</p> <p>2. Розгляньте 10% імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення у складі комплексної терапії дорослих пацієнтів із тяжкою пневмонією, яка викликана коронавірусною інфекцією SARS-CoV-2/COVID-19.</p> <p>У хворих із критичним перебігом захворювання, що супроводжується зростаючими явищами інтоксикаційного синдрому та дихальної недостатності, негативною лабораторною динамікою, а саме: прогресуючим підвищенням рівня С-реактивного білка понад 50 Од, прогресуючою абсолютною лімфопенією, підвищенням рівня ферритину та ІЛ-6 (якщо доступне визначення) розглянути можливість застосування 10 % імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення в дозі 0,8–1,0 г/кг один раз на добу протягом 2 діб від початку погіршення стану (курсова доза 1,6–2,0 г/кг ідеальної маси тіла).</p> <p>Кратність інфузій та швидкість введення визначаються лікарем залежно від стану пацієнта. Добова доза може бути скоригована з міркувань запобігання перевищенню максимального добового об'єму інфузійної терапії.</p> <p>Обов'язковим є контроль стану системи згортання крові та діурезу, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла.</p> <p><i>Застереження.</i> Внаслідок лікування препаратами імуноглобуліну може виникнути тромбоз. Фактори ризику: ожиріння, атеросклероз в анамнезі, порушення серцевого викиду, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет з наявністю в анамнезі захворювання судин і випадків тромбозу, пацієнти з набутою або спадковою тромбофілією, пацієнти з тяжкою гіповолемією, пацієнти із захворюваннями, які підвищують в'язкість крові, літній вік, тривала іммобілізація, стани гіперкоагуляції, венозний або артеріальний тромбоз в анамнезі, застосування естрогенів, використання постійних центральних катетерів у судинах, підвищена в'язкість крові та ризик серцево-судинних захворювань. Однак тромбоз може виникнути навіть за відсутності відомих факторів ризику.</p> <p>Слід здійснити загальну оцінку в'язкості крові у пацієнтів з ризиком підвищеної в'язкості, що включає пов'язану з кріоглобулінами, хіломікронемією голодування/помітно високим рівнем тригліцеролів (тригліцеридів) або моноклональною гамопатією.</p> <p>Для пацієнтів з ризиком виникнення тромбозу практикується введення препаратів імуноглобуліну у мінімальних дозах та з мінімальною швидкістю інфузії. Перед застосуванням препарату слід переконатися у належному рівні гідратації пацієнта. У пацієнтів з ризиком виникнення підвищеної в'язкості слід здійснювати контроль симптомів тромбозу та оцінку в'язкості крові</p> |

II. Терапія моноклональними антитілами у пацієнтів від 18 років з COVID-19

Препарат регданвімаб

Показання для застосування:

Регданвімаб може застосовуватися в умовах стаціонару на ранньому госпітальному етапі, у випадку якщо пацієнти госпіталізовані у перші сім днів від початку симптомів та/або мають ознаки пневмонії, і які мають високий ризик прогресування до тяжкого перебігу COVID-19.

Медичні працівники повинні враховувати співвідношення «користь-ризик» для кожного окремого пацієнта.

Фактори підвищеного ризику прогресування до тяжкого COVID-19:

- вік ≥ 65 років);
- надмірна маса тіла (дорослі з ІМТ > 25 кг/м²);
- хронічна хвороба нирок;
- цукровий діабет;
- вторинний імунодефіцит уточнений (імуносупресивна терапія);
- первинні імунодефіцити;
- серцево-судинні захворювання (зокрема, вроджені вади серця, гіпертонія);
- хронічні захворювання легень (наприклад, хронічна обструктивна хвороба легень, астма (від середньої до тяжкої), інтерстиціальна хвороба легень, муковісцидоз та легенева гіпертензія).

Дозування

Доза регданвімабу для лікування легкого та помірного COVID-19 у дорослих становить 40 мг/кг.

Корекція дози для специфічних груп населення

Вагітність або лактація

Регданвімаб слід застосовувати під час вагітності лише у випадку, якщо очікувана користь для матері виправдовує потенційний ризик для плода.

Невідомо, чи виділяється регданвімаб у грудне молоко або системно всмоктується після годування груддю. За наявності клінічних показань можна розглянути можливість застосування цього препарату в період годування груддю.

Геріатричне використання (лікування людей похилого віку)

Не рекомендується коригувати дозування для пацієнтів похилого віку.

Порушення функції нирок

Пацієнтам з нирковою недостатністю не рекомендується коригувати дозу.

Печінкова недостатність

Не рекомендується коригувати дозу пацієнтам із легкою печінковою недостатністю. Застосування регданвімабу не досліджувалось у пацієнтів з помірною або тяжкою печінковою недостатністю.

Організація проведення і підготовка до проведення інфузії

Регданвімаб слід вводити під ретельним спостереженням досвідченого медичного персоналу у спеціально обладнаному приміщенні. Слід спостерігати за станом пацієнтів під час введення лікарського засобу та щонайменше протягом години після завершення інфузії. Інфузія повинна проводитись згідно з інструкцією, з регламентованою швидкістю і часом.

Приблизно за 20 хв перед приготуванням розчину, флакон(и) лікарського засобу регданвімаб вийняти з холодильника та залишити до досягнення кімнатної температури (не вище 30 °С). Не піддавати безпосередньому впливу тепла. Не струшувати флакон(и).

Регданвімаб – це прозорий, опалесцентний, безбарвний або блідо-жовтого кольору розчин для інфузій. Перед розведенням візуально перевірити флакон(и) лікарського засобу регданвімаб на наявність механічних включень та зміни кольору. У разі наявності механічних включень або зміни кольору, такий(і) флакон(и) необхідно утилізувати і використати нові флакони для приготування розчину.

Об'єм препарату регданвімаб розраховують наступним чином (табл. 11):

Загальний об'єм введення препарату регданвімаб розраховується за формулою:

$$\text{Об'єм препарату (мл)} = \frac{\text{Маса тіла пацієнта (кг)} \times \text{доза препарату регданвімаб (40 мг/кг)}}{\text{Концентрація у флаконі (60 мг/мл)}}$$

Необхідна загальна кількість флаконів препарату регданвімаб розраховується за формулою:

$$\text{Загальна кількість флаконів} = \frac{\text{Загальний об'єм препарату регданвімаб (мл)}}{\text{Загальний об'єм у флаконі (16 мл/флакон)}}$$

Таблиця 11

Приклад розрахунку рекомендованої дози 40 мг/кг препарату регданвімаб для пацієнтів з масою тіла від 40 до 120

| Маса тіла (кг) | Загальна доза (мг) | Об'єм (мл) | Флакони (шт) |
|----------------|--------------------|------------|--------------|
| 40 | 1 600 | 27 | 2 |
| 60 | 2 400 | 40 | 3 |
| 80 | 3 200 | 53 | 4 |
| 100 | 4 000 | 67 | 5 |
| 120 | 4 800 | 80 | 5 |

Примітка: якщо маса тіла пацієнта перевищує 200 кг, розрахунок дози слід проводити на 200 кг. Максимальна рекомендована доза становить 8 000 мг.

Розвести лікарський засіб регданвімаб в інфузійному пакеті, що містить 0,9 % (9 мг/мл) розчин натрію хлориду для інфузій.

Загальний об'єм лікарського засобу та натрію хлориду повинен становити 250 мл:

- з інфузійного пакету місткістю 250 мл відібрати та відкинути необхідний об'єм (рівний розрахованому об'єму лікарського засобу регданвімаб) 0,9 % (9 мг/мл) розчину натрію хлориду.

- набрати розрахований об'єм лікарського засобу регданвімаб з флакону(ів) за допомогою стерильного шприца.
- ввести лікарський засіб регданвімаб в інфузійний пакет.
- обережно перевернути у руці інфузійний пакет приблизно 10 разів для змішування.

Не струшувати!!!

Зберігання розчину для інфузії

З мікробіологічної точки зору, приготований розчин для інфузії слід використати негайно. В іншому разі відповідальність за час та умови зберігання покладається на того, хто застосовує лікарський засіб пацієнту. Якщо приготування розчину не проводилось у контрольованих та валідованих асептичних умовах, зазвичай час зберігання не повинен перевищувати 24 год при температурі від 2 до 8 °С.

Лікарський засіб продемонстрував хімічну та фізичну стабільність при зберіганні протягом 72 год при температурі 2–8 °С або протягом 4 год при температурі ≤ 30 °С після розведення 0,9 % (9 мг/мл) розчином натрію хлориду.

Введення

Підготувати рекомендовані матеріали для проведення інфузії: інфузійна система зі вбудованим фільтром [рекомендується PES (поліефісульфоновий) фільтр із розміром пор 1,2 мкм або менше].

Приєднати інфузійну систему до пакету для внутрішньовенних інфузій. Заповнити інфузійну систему.

Вводити розчин шляхом внутрішньовенної інфузії через помпу протягом 60 хв.

Приготований розчин для інфузій **не слід вводити одночасно з будь-якими іншими лікарськими засобами.**

Утилізація

Невикористаний лікарський засіб регданвімаб або відходи слід утилізувати відповідно до вимог.

Протипоказання для введення регданвімабу відсутні, але можливі реакції гіперчутливості, що можуть потребувати невідкладної допомоги. Ці реакції можуть спостерігатися під час інфузії та до 24 год, після закінчення інфузії.

Ознаки та симптоми реакцій, пов'язаних з інфузією, можуть включати гарячку, свербіж, артеріальну гіпертензію та задишку легкого ступеня тяжкості, прискорене серцебиття, пресинкопе та кропив'янку.

Моніторинг пацієнтів

Необхідно клінічно спостерігати за пацієнтами під час введення препаратів та щонайменше протягом години після завершення інфузії.

III. Антикоагулянтна терапія у пацієнтів з COVID-19

У більшості хворих на COVID-19 є підвищена схильність до тромботворення в системі мікроциркуляції та в магістральних судинах внаслідок значної стимуляції імунозапальних і протромбогенних процесів.

Низькомолекулярні гепарини (НМГ) є препаратами вибору для фармакологічної тромбoproфілактики у хворих пацієнтів, які мають фактори високого ризику розвитку венозних тромботичних ускладнень, за винятком пацієнтів з вираженою дисфункцією нирок (для них нефракціонований гепарин можна розглядати на основі ретельної оцінки ризик/користь) та у пацієнтів з гепарин-індукованою тромбоцитопенією в анамнезі. У таких пацієнтів фондапаринукс (2,5 мг 1 раз підшкірно) розглядається як альтернативне лікування.

Рекомендовано використовувати два різні схематичні алгоритми:

- антикоагулянтна терапія госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 та після виписки;
- антикоагулянтна терапія у негоспіталізованих пацієнтів із COVID-19.

III. 1. Антикоагулянтна терапія госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 та після їх виписки

Дане призначення переважно є корисним, проте у пацієнтів з високим ризиком кровотечі (наприклад, при низькому рівні тромбоцитів, нещодавніх великих кровотечах, гемодіалізі тощо) ризики та переваги тромбoproфілактики слід оцінювати в індивідуальному порядку.

При надходженні пацієнта до закладу охорони здоров'я:

Необхідно врахувати можливість венозних тромбоемболій при діагностиці та протягом усього періоду госпіталізації, а для пацієнтів з високим ризиком венозної тромбоемболії – протягом 4–6 тиж після виписки із лікарні. Пацієнтам із раніше призначеною терапевтичною антикоагулянтною терапією слід продовжувати отримувати терапевтичну антикоагулянтну терапію. Перехід на терапевтичну дозу низькомолекулярних гепаринів замість пероральної антикоагулянтної терапії (антагоністи вітаміну К або прями пероральні антикоагулянти) показаний усім хворим.

Пацієнтам, які госпіталізовані і не мають показань до антикоагулянтної терапії, але потребують проведення оксигенотерапії, показано призначення профілактичної антикоагулянтної терапії низькомолекулярними гепаринами. За даними останніх досліджень, у хворих із низьким ризиком кровотеч і тих, які не потребують органопідтримуючої терапії (високо потоковий кисень, інвазивна та неінвазивна штучна вентиляція легень, ізотропна терапія) слід розглянути використання терапевтичних доз низькомолекулярних гепаринів. В окремих випадках у відділеннях, які мають досвід застосування, можливо розглянути тривале інфузійне введення стандартного гепарину (під контролем АЧТЧ).

У разі госпіталізації хворих із тяжким перебігом хвороби у відділення реанімації та інтенсивної терапії використовують профілактичні або проміжні

(високі) профілактичні дози низькомолекулярних гепаринів. Терапевтичні дози у таких пацієнтів не мають клінічних переваг і збільшують ризик великих кровотеч.

Використання прямих пероральних антикоагулянтів у госпіталізованих хворих не рекомендовано.

Режим антикоагулянтної терапії у пацієнтів з попереднім показанням до терапевтичної антикоагулянтної терапії

Для пацієнтів з попереднім показанням до терапевтичної антикоагулянтної терапії (наприклад, фібриляція передсердь, венозна тромбоемболія, штучний клапан серця тощо) рекомендовано продовжити парентеральну антикоагулянтну терапію в терапевтичній дозі.

Рекомендована терапевтична доза низькомолекулярних гепаринів 100 МО анти-Ха/кг двічі на добу.

Антикоагулянтна терапія для тромбопрофілактики у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19

Для пацієнтів, які не перебувають у відділеннях інтенсивної терапії, рекомендується профілактична доза еноксапарину 4 000 анти-Ха МО (40 мг; 0,4 мл) один раз на добу за умови кліренсу креатиніну > 30 мл/хв. При кліренсі креатиніну від 15 до 30 мл/хв дозу слід НМГ зменшити вдвічі – 2 000 анти-Ха (20 мг; 0,2 мл) один раз на добу. У хворих із низьким ризиком кровотеч і високим ризиком розвитку прогресуючого перебігу хвороби в індивідуальному порядку слід розглянути призначення терапевтичних доз гепаринів: для еноксапарину – 100 МО анти-Ха/кг (1 мг/кг) двічі на добу, для інфузії стандартного гепарину – 1000 МО/год (під контролем АЧТЧ).

Для пацієнтів, які перебувають у відділеннях інтенсивної терапії, рекомендується використовувати стандартні профілактичні дози еноксапарину, а в разі низького ризику кровотеч – високі профілактичні дози НМГ – еноксапарин 4 000 анти-Ха МО (40 мг; 0,4 мл) двічі на добу для пацієнтів з кліренсом креатиніну > 30 мл/хв. Для пацієнтів з кліренсом креатиніну від 15 до 30 мл/хв пропонується використовувати зменшену дозу НМГ – еноксапарин 4 000 анти-Ха МО (40 мг; 0,4 мл) один раз на добу. У разі вираженої ниркової дисфункції (кліренс креатиніну < 15 мл/хв) пріоритетним є призначення нефракціонованого гепарину (НФГ).

Дозування інших низькомолекулярних гепаринів, які зареєстровані в Україні, а саме надропарину, далтепарину та беміпарину, слід визначати відповідно до інструкції для медичного застосування.

У пацієнтів із високим ризиком кровотечі (наприклад, при низькому рівні тромбоцитів, недавніх великих кровотечах, гемодіалізі тощо) ризики та переваги тромбопрофілактики слід зважувати в індивідуальному порядку (*табл. 12*).

Шкала IMPROVE Bleed Score для оцінки ризику кровотечі

| Фактори ризику кровотеч | Бали |
|--|------|
| Виразка шлунка або 12-палої кишки, загострення | 4,5 |
| Кровотечі у найближчі 3 міс | 4 |
| Кількість тромбоцитів < 50 тис./л | 4 |
| Вік \geq 85 років | 3,5 |
| Печінкова недостатність (МНВ > 1,5) | 2,5 |
| Ниркова дисфункція ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м ² | 2,5 |
| Госпіталізація до ВРІТ або невідкладної кардіології | 2,5 |
| Ревматичне захворювання | 2 |
| Центральний венозний катетер | 2 |
| Злоякісне новоутворення | 2 |
| Вік 40–84 роки | 1,5 |
| Чоловіча стать | 1 |
| Ниркова дисфункція ШКФ 30 – 59 мл/хв/1,73 м ² | 1 |

Високий ризик кровотеч \geq 7 балів

Протипоказання до медикаментозної профілактики венозної тромбоемболії

У випадку протипоказань до медикаментозної профілактики венозної тромбоемболії, слід застосовувати механічні заходи профілактики (переміжну пневматичну компресію нижніх кінцівок).

Крім того, слід врахувати наступне:

- кількість тромбоцитів < 50×10^9 /л;
- рівень гемоглобіну крові менше за 80 г/л;
- високий ризик кровотечі за шкалою IMPROVE bleeds
- травма з високим ризиком кровотечі;
- активна кровотеча;
- гепарин-індукована тромбоцитопенія;
- геморагічний інсульт;
- гострий бактеріальний ендокардит;
- нестабільна артеріальна гіпертензія: систолічний тиск вище 180 або діастолічний тиск вище 110 мм рт. ст.;
- печінкова недостатність з МНВ більше 2,0.

Режим антикоагулянтної терапії для лікування венозної тромбоемболії, пов'язаної з COVID-19

Пацієнтам, у яких розвивається венозна тромбоемболія під час госпіталізації з діагнозом COVID-19, рекомендується лікування терапевтичними дозами низькомолекулярних гепаринів (100 МО анти-Ха/кг двічі на добу). У пацієнтів із кліренсом креатиніну (КК) < 30 мл/хв слід враховувати терапевтичну регульовану дозу низькомолекулярних гепаринів. Пацієнтам із КК < 15 мл/хв рекомендується використовувати нефракціонованого гепарину (НФГ), якщо є достатній досвід його застосування.

D-димер

Не рекомендується регулярно адаптувати режим антикоагулянтної терапії на основі рівня D-димеру. Однак значне його підвищення може вказувати на високий ризик розвитку венозної тромбоемболії і може коригувати рішення стосовно проведення візуалізації венозної тромбоемболії.

Скринінг на венозну тромбоемболію

Систематичний скринінг на венозні тромбоемболії із використанням додаткових інструментально-лабораторних методів у пацієнтів із COVID-19 не рекомендується. Але у разі раптового погіршення гіпоксемії (не пропорційній дихальному стану і важкості пневмонії за даними рентген-дослідження), раптового падіння артеріального тиску, набряку однієї із нижніх кінцівок, гострої правошлуночкової недостатності, виникнення тахікардії, судом у нижніх кінцівках (особливо вночі) слід виключити розвиток венозної тромбозу або емболії.

Візуалізація повинна бути виконана у всіх випадках з підозрою на венозну тромбоемболію.

Антикоагулянтна терапія після виписки із закладу охорони здоров'я

Рекомендовано продовжувати антикоагулянтну терапію після виписки із закладу охорони здоров'я:

– Пацієнтам із попередніми показаннями до терапевтичної антикоагулянтної терапії рекомендується повернутися до початкової пероральної антикоагулянтної терапії і режиму її застосування. У разі повернення до антагоністів вітаміну К слід їх призначати в стаціонарі паралельно з гепаринами до досягнення МНВ від двох до трьох.

Пацієнтам, у яких розвинулася венозна тромбоемболія в період госпіталізації, рекомендується продовжувати терапію низькомолекулярними гепаринами під амбулаторним контролем. Перехід на оральну терапію, наприклад, прямі пероральні антикоагулянти (DOAC) можна розглядати тільки в окремих пацієнтів у задовільному загальному стані. Зазвичай терапевтична антикоагулянтна терапія повинна тривати не менше трьох місяців.

Пацієнтів без попередніх показань до терапевтичної антикоагулянтної терапії, які отримували тромбoproфілактику під час госпіталізації, пропонується продовжити тромбoproфілактику в дозі (для еноксапарину) 4000 анти-Ха МО один раз на добу протягом двох тижнів. При підвищеному ризику за шкалою IMPROVEDD (табл. 13) пропонується розширена тромбoproфілактика протягом 4–6 тиж після виписки. Це продовження тромбoproфілактики слід обговорювати відповідно до балансу ризик–користь (ризик кровотечі та інші фактори ризику). Перехід на профілактичні дози прямих пероральних антикоагулянтів поки не має достатньої доказової бази і може розглядатися лише в індивідуальному порядку.

Таблиця 13

Шкала IMPROVEDD для оцінки ризику венозних тромбоемболічних подій після виписки із стаціонару

| Фактор ризику VTE | Бали |
|---|------|
| VTE в анамнезі | 3 |
| Тромбофілія (вроджена або набута) | 2 |
| Параліч нижніх кінцівок | 2 |
| Злоякісне новоутворення (протягом останніх 5 років) | 2 |
| Імобілізація ≥ 7 діб | 1 |
| Госпіталізація у ВРІТ | 1 |
| Вік > 60 років | 1 |
| D-Димер ≥ 2 ВМН | 2 |

Високий ризик ≥ 4 бали (перебування в реанімаційному відділенні, тромбофілія, ожиріння, тривала імобілізація понад 72 год, серцева недостатність, дихальна недостатність, вік >70 років, особистий або сімейний анамнез венозної тромбоемболії, активний перебіг раку та/або велика хірургічна операція за останні 3 міс, більше 7 балів за шкалою IMPROVEDD).

III.2. Антикоагулянтна терапія у не госпіталізованих пацієнтів з COVID-19

Призначення антикоагулянтів може бути корисним у негоспіталізованих пацієнтів з підвищеним ризиком тромбоутворення. Проте при легкому перебігу хвороби на амбулаторному етапі проведення антитромботичної терапії показано лише у хворих з підвищеним ризиком венозного тромбоемболізму, що слід оцінювати за шкалою Падуа (табл. 14). У пацієнтів з високим ризиком кровотечі (наприклад, при низькому рівні тромбоцитів, нещодавні великі кровотечі, діаліз тощо) ризики та переваги тромбопрофілактики слід зважувати в індивідуальному порядку. В якості засобу профілактики слід надавати перевагу НМГ еноксапарину у профілактичних дозах. Використання прямих пероральних антикоагулянтів не рекомендовано внаслідок взаємодії препаратів з іншими лікарськими засобами, які застосовуються при COVID-19.

Таблиця 14

Оцінка ризику розвитку венозної тромбоемболії за шкалою Падуа

| Фактор ризику | Бали |
|---|------|
| Активний перебіг онкологічних захворювань (локальні або віддалені метастази та/або хіміотерапія або радіотерапія впродовж останніх 6 міс) | 3 |
| Венозна тромбоемболія в анамнезі (за винятком тромбозу поверхневих вен) | 3 |
| Обмежена рухливість (ліжковий режим протягом ≥ 3 діб з можливістю здійснювати гігієнічні процедури в туалетній кімнаті) через наявні у пацієнта обмеження або за приписом лікаря | 3 |
| Відома тромбофілія (дефекти антитромбіну, протеїну C або S, фактора V Лейден, мутація протромбіну G20210A, антифосфоліпідний синдром) | 3 |
| Травма та/або операція ≤ 1 міс назад | 2 |
| Вік ≥ 70 років | 1 |
| Серцева та/або дихальна недостатність | 1 |
| Гострий інфаркт міокарда або ішемічний інсульт | 1 |

| Фактор ризику | Бали |
|--|------|
| Гостре інфекційне та/або ревматологічне захворювання | 1 |
| Ожиріння (індекс маси тіла ≥ 30 кг/м ²) | 1 |
| Застосування гормональної терапії | 1 |
| Загальна оцінка факторів ризику (сума балів) | |

Сума балів ≥ 4 вказує на високий ризик венозної тромбоемболії та необхідність призначення фармакологічної тромбопрофілактики.

Загальні положення

Якщо стан пацієнта дозволяє, слід стимулювати розширення активності для зниження ризику венозної тромбоемболії, необхідно визначати її ознаки та симптоми.

У разі підозри на венозну тромбоемболію пацієнт повинен бути направлений на відповідне діагностичне тестування. У період очікування результатів діагностичного тестування можна починати антикоагулянтну терапію в терапевтичних дозах, якщо клінічна підозра є великою, а ризик кровотечі – низьким.

В якості критеріїв оцінки стану хворих слід моніторувати у крові рівні D-димеру, фібриногену, тромбоцитів, значення МНВ або протромбінового часу, а також АЧТВ (при використанні терапевтичних доз гепарину).

Призначення антитромбоцитарної терапії (ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель та ін.) для венозної тромбопрофілактики не є рекомендованим.

У хворих із підвищеним ризиком шлунково-кишкових кровотеч слід використовувати блокатори протонної помпи.

Якщо низькомолекулярні гепарини потрібно приймати після виписки зі стаціонару вдома, то можливо розглянути в окремих випадках перехід на прямий пероральний антикоагулянт.

У пацієнтів із підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2, у яких симптоми відсутні або незначні, не рекомендовано проводити профілактичну антикоагулянтну терапію.

Тривалість профілактики у негоспіталізованих пацієнтів (якщо постійна антикоагулянтна терапія не потрібна) рекомендується протягом 14 днів, потім необхідність пролонгації профілактичного лікування повинна бути переглянута.

Пацієнти, які отримують постійну антикоагулянтну терапію

В усіх випадках антикоагулянтна терапія повинна бути продовжена у пацієнтів, які постійно приймають антагоністи вітаміну К або прямі пероральні антикоагулянти. Під час госпіталізації рекомендовано перехід на застосування еноксапарину з відновленням попереднього лікування після виписки. У пацієнтів, які постійно приймають антикоагулянти, слід проводити контроль функції нирок.

Антикоагулянтна терапія під час вагітності та в післяпологовому періоді у жінок з COVID-19

Підкреслюється, що ці вказівки не змінюють стандартного антикоагулянтного режиму під час вагітності та після пологів. Вагітність не змінює загальних рекомендацій.

Негоспіталізовані жінки:

- у вагітних з підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2/COVID-19 без важких симптомів не застосовувати тромбoproфілактику, якщо не призначено інше;
- вагітним з вираженими симптомами COVID-19 (висока температура, іммобілізація тощо) призначається тромбoproфілактика.

Госпіталізовані жінки:

- для госпіталізованих безсимптомних пацієнтів із COVID-19 проводиться стандартна оцінка ризику для тромбoproфілактики в акушерстві, таку оцінку повторюють за необхідністю;
- для госпіталізованих, які мають симптоматичний перебіг COVID-19, проводиться тромбoproфілактика (якщо вона не протипоказана);
- якщо підтверджено венозну тромбоемболію, лікування антикоагулянтами (НМГ під час вагітності) продовжують протягом 6 тиж після пологів та протягом мінімум 3 міс;
- профілактику венозних тромбоемболій розглядають у породіль з COVID-19 на основі індивідуальної оцінки ризику;
- якщо передпологова медикаментозна профілактика не проводилась, післяпологова профілактика не проводиться за відсутності або помірних симптомів, пологи неускладнені та відсутні акушерські показання для післяпологової профілактики венозних тромбоемболій;
- якщо проводилась передпологова профілактика у зв'язку з COVID-19, продовжуйте профілактику протягом 14 днів, надалі потребу в антикоагулянтній терапії слід повторно оцінити відповідно до співвідношення ризик-користь (тяжкості зараження COVID-19 та інших факторів ризику).

Антикоагулянтна терапія при COVID-19 у дітей

Антикоагулянтна терапія у дітей при лікуванні COVID-19 має наступні особливості:

- всі діти, які госпіталізовані для лікування інфекції SARS-CoV-2, проходять обстеження під час надходження, а потім щоденно на можливість ризику тромбозів;
- рекомендується при госпіталізації з наступними моніторингом зробити загальний аналіз крові з підрахунком тромбоцитів, фібринугену, протромбінового часу, D-димеру;
- всім пацієнтам з інфекцією SARS-CoV-2, що мають ризик тромбозу, за потреби починати профілактику;

– рішення щодо початку антикоагулянтної терапії у дитини приймається комісійно за участю фахівців з інтенсивної терапії, гематологів та дитячих інфекціоністів;

– терапевтична антикоагулянтна терапія рекомендується пацієнтам, що отримували її перед госпіталізацією, гемодинамічно нестабільною тромбоемболією легеневої артерії або загрозою тромбозом глибоких вен кінцівок або пацієнтам з підозрою на венозну тромбоемболію;

– призначення антикоагулянтів дітям повинно бути персоніфіковане.

Цільова популяція пацієнтів для проведення антитромботичної профілактики

Пацієнти віком до 18 років, що госпіталізовані з діагнозом COVID-19, та мають два або більше з наступних критеріїв:

а) госпіталізація у відділення інтенсивної терапії;

б) діагностований мультисистемний запальний синдром (MIS-C);

в) наявність факторів ризику венозної тромбоемболії (ВТЕ): тромбофілія або венозна тромбоемболія в анамнезі, наявність венозної тромбоемболії у родичів першої лінії, пубертатний вік, опіки, активне онкогематологічне захворювання, ознаки венозного застою або серцевої недостатності, нефротичний синдром, терапія естрогенами, активна системна інфекція, ожиріння, цукровий діабет, значне зневоднення, нещодавня операція або травма, аутоімунні захворювання, антифосфоліпідний синдром, серпоподібно-клітинна анемія, тривала іммобілізація пацієнта (проведення неінвазивної або інвазивної вентиляції легень), наявність внутрішньовенних катетерів, значне підвищення рівня D-димеру в плазмі (в ≥ 5 разів перевищення верхньої межі референтних значень).

Лабораторний моніторинг: під час госпіталізації та з подальшим лабораторним контролем рекомендований загальний аналіз крові з підрахунком тромбоцитів, фібриногену, протромбінового часу, активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) та D-димеру.

Профілактична антикоагулянтна терапія

1. Низькомолекулярний гепарин (наприклад, еноксапарин) застосовують у пацієнтів, які перебувають у клінічно стабільному стані (наприклад, без порушення гемодинаміки, ниркової недостатності або значного ризику кровотечі).

Профілактичні дози еноксапарину:

– для дітей віком < 2 міс: 0,75 мг/кг 2 рази на добу підшкірно;

– для дітей віком від 2 міс до 18 років: 0,5 мг/кг 2 рази на добу підшкірно.

Скоректуйте дозу для досягнення рівня активності анти-Ха від 0,2 до $< 0,5$ одиниць/мл через 4 год після введення дози.

2. Нефракціонований гепарин (НФГ) застосовують у пацієнтів, які перебувають у клінічно нестабільному стані (наприклад, із порушенням ге-

модинаміки, нирковою недостатністю або високим ризиком кровотечі). Пацієнтів, які переходять у нестабільний стан під час лікування НМГ, слід перевести на профілактичну дозу НФГ.

Дозування гепарину відповідно до інструкції для медичного застосування.

3. Прямі пероральні антикоагулянти (DOAC), наприклад, ривароксабан та апіксабан не рекомендуються для профілактики ВТЕ в умовах стаціонарного лікування через можливість взаємодії з лікарськими засобами, що використовуються для лікування SARS-CoV-2 (включаючи дексаметазон) та обмеженість даних щодо їх застосування у дітей при COVID-19.

4. Антиагрегантні засоби не рекомендуються для профілактики ВТЕ у пацієнтів з SARS-CoV-2.

Профілактична антикоагулянтна терапія після виписки може розглядатися у дітей з факторами ризику розвитку ВТЕ, що мають підвищений рівень D-димеру. За наявності показань рекомендується НМГ у дозах, що зазначені вище. Тривалість профілактичної антикоагулянтної терапії залежить від динаміки стану пацієнта або протягом 30 днів після виписки за відсутності протипоказань або підвищеного ризику кровотеч.

Терапевтична антикоагулянтна терапія

У пацієнтів з дуже високим ризиком розвитку ВТЕ/мікросудинного тромбозу розгляньте підвищення дози НМГ до терапевтичної.

До цієї категорії належать пацієнти:

- які отримували антикоагулянтну терапію до госпіталізації;
- з високо підозрюваною або діагностованою ВТЕ;
- з високим рівнем D-димеру;
- з порушеними параметрами згортання, включаючи пролонгований протромбіновий час, пролонгований АЧТЧ, або знижений фібриноген;
- із підвищеними маркерами запалення та/або з поліорганною недостатністю.

IV. Рання підтримуюча терапія за наявності тяжкої гострої респіраторної інфекції (ТГРІ)

Слід ініціювати кисневу терапію з 5 л/хв та регулювати швидкість потоку до досягнення цільового рівня $SpO_2 \geq 93\%$ у невагітних дорослих та $SpO_2 \geq 92-95\%$ у вагітних пацієнток. Діти з екстремими ознаками (утруднене чи відсутнє дихання, гострий респіраторний дистрес-синдром, центральний ціаноз, шок, кома або судоми) повинні отримувати кисневу терапію під час реанімаційних заходів до досягнення $SpO_2 \geq 94\%$; в іншому випадку цільовий SpO_2 становить $\geq 90\%$. Необхідно використовувати контактні заходи безпеки при роботі із забрудненими кисневими інтерфейсами пацієнтів із COVID-19.

Пацієнтам у тяжкому стані без ознак шоку слід обережно вводити рідину внутрішньовенно (рестриктивна стратегія інфузійної терапії),

оскільки швидке введення рідини може погіршити оксигенацію, особливо в умовах обмеженого доступу до механічної вентиляції.

V. Антибактеріальна терапія ко-інфекції та суперінфекції у пацієнтів з COVID-19

Антибактеріальні лікарські засоби для системного застосування (АТС J01) не діють на віруси, тому антибактеріальна терапія повинна застосовуватися у хворих з COVID-19 тільки за умови обґрунтованої підозри на наявність чи підтвердженої бактеріальної ко-інфекції та/або суперінфекції (табл. 15).

Показанням до емпіричної антибактеріальної терапії у хворих з COVID-19 є приєднання бактеріальної ко-інфекції та/або суперінфекція (бактеріальна негоспітальна пневмонія, вентилятор-асоційована пневмонія, інфекція сечовивідних шляхів, сепсис, септичний шок тощо). Бактеріальна ко-інфекція та/або суперінфекція спостерігається менш ніж у 8–10 % пацієнтів з COVID-19. Пацієнти, які перебувають в палатах інтенсивної терапії, мають вищу ймовірність бактеріальної ко-інфекції та/або суперінфекції порівняно з пацієнтами в інших відділеннях.

Слід зауважити, що недоцільне застосування антибактеріальних препаратів може призвести до розвитку бактеріальної резистентності та інфекції *Clostridioides difficile*.

Рекомендовано

1. Пацієнтам з підозрюваним чи підтвердженим COVID-19 з легким перебігом заборонено призначати антибактеріальні препарати з профілактичною метою. У переважній більшості випадків призначення антибактеріальних препаратів амбулаторним пацієнтам є недоцільним.

2. Пацієнтам з підозрюваним чи підтвердженим COVID-19 із середньотяжким перебігом заборонено призначати антибактеріальні препарати без обґрунтованої клінічної підозри або підтвердження наявності бактеріальної інфекції.

3. Пацієнтам з підозрюваним чи підтвердженим COVID-19 з тяжким перебігом призначають антибактеріальні препарати за наступних умов:

- підозрюваний чи встановлений клінічний діагноз (наприклад, негоспітальна чи госпітальна бактеріальна пневмонія/сепсис);
- оцінка індивідуального ризику розвитку бактеріальної ко-інфекції та/або суперінфекції.

Для прийняття рішення щодо початку антибактеріальної терапії необхідно враховувати комплекс результатів наступних лабораторних та інструментальних методів дослідження:

- загальний аналіз крові;
- бактеріологічне дослідження мокротиння та/або трахеального аспірату та/або бронхоальвеолярного лаважу та/або крові та/або сечі та/або ліквору.

Визначення рівня прокальцитоніну є корисним для встановлення бактеріальної інфекції. Надзвичайно високі рівні прокальцитоніну в плазмі крові пацієнтів сильно корелюють зі збільшенням імовірності бактеріальної інфекції, але найбільш прийнятний мінімальний поріг концентрації прокальцитоніну для розрізнення бактеріальної та вірусної інфекції не було встановлено.

Високий рівень С-реактивного білка не є підставою призначення антибактеріальної терапії, оскільки у пацієнтів з COVID-19 він може бути підвищений за відсутності бактеріальної інфекції.

Емпіричну антибактеріальну терапію слід розпочинати тільки за умови комплексної обґрунтованої клінічної підозри на наявність бактеріальної інфекції.

При встановленні діагнозу бактеріальної пневмонії необхідно якнайшвидше розпочати антибактеріальну терапію в межах перших 4 год.

При встановленні діагнозу сепсису та/або септичного шоку та/або за наявності критеріїв високого ризику необхідно якнайшвидше розпочати антибактеріальну терапію в межах першої години після встановлення діагнозу.

При призначенні антибактеріальних препаратів необхідно враховувати дані локальної чутливості мікроорганізмів у закладі охорони здоров'я.

Слід проводити оцінку розпочатої антибактеріальної терапії через 72 год та розпочинати деескалацію (замінити антибактеріальний препарат широкого спектра дії на інший, що має вузький спектр дії та/або перехід з комбінованого використання антибактеріальних препаратів на введення одного антибактеріального препарату) з урахуванням тяжкості загального стану пацієнта і результатів мікробіологічних досліджень.

Вибір антибактеріальної терапії має бути спрямованим на етіологічний чинник, за потреби слід передбачати перехід з парентеральної форми введення на пероральну. Тривалість емпіричної антибактеріальної терапії має бути скорочена до мінімально прийнятної терміну (3–7 днів), з наступним призначенням етіологічно спрямованої антибактеріальної терапії після отримання результатів бактеріологічного дослідження та з урахуванням динаміки клінічного стану пацієнта.

Розпочату емпіричну антибактеріальну терапію слід припинити за наявності сукупності таких критеріїв:

- якщо через 48–96 год не виявлено ознак бактеріального росту при дослідженні зразків біологічних рідин за умови, що зразки для проведення бактеріологічних досліджень були взяті до початку антибактеріального лікування;
- якщо не було виявлено вогнища бактеріальної інфекції;
- якщо протягом 48–72 год відсутні клінічні ознаки бактеріальної інфекції.

Антибактеріальні препарати для дорослих пацієнтів

| Показання | Емпірична антибактеріальна терапія |
|--------------------------------------|--|
| Позалікарняна бактеріальна пневмонія | <p>Легкий перебіг Монотерапія захищеними пеніцилінами (амоксцилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам) АБО макролідами (азитроміцин, кларитроміцин) АБО цефалоспоринами II покоління (цефуроксим).</p> <p>Середньотяжкий перебіг Амоксицилін/клавуланат ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин) Цефалоспорини II–III покоління (цефуроксим, цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефепірим, цефоперазон, цефподоксим) ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин). У випадку алергії на бета-лактами: респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин).</p> <p>Тяжкий перебіг Цефалоспорини III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин). Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) як монотерапія або в комбінації з цефалоспоринами III покоління. За потреби розгляньте захищені цефалоспорини (цефоперазон/сульбактам, цефтріаксон/сульбактам, цефтріаксон/тазобактам, цефотаксим/сульбактам).</p> <p>Застереження при застосуванні Під час терапії фторхінолонами існує підвищений ризик розвитку тендиніту та розриву сухожиль, зокрема, у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушенням функції нирок, пацієнтів із трансплантацією органів та пацієнтів, які одночасно отримують кортикостероїди. Тому слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів. За появи перших симптомів тендиніту (хворобливий набряк, запалення) слід припинити лікування фторхінолонами, забезпечити спокій ураженої(-им) кінцівки(-кам) та негайно звернутися до лікаря-ортопеда-травматолога (за відсутності, хірурга) для отримання консультації. Кортикостероїди не слід застосовувати, якщо з'являються ознаки тендінопатії. У пацієнтів, які отримували пероральні антикоагулянти у поєднанні з антибактеріальними препаратами, в т. ч. з фторхінолонами, макролідами та деякими цефалоспоринами, відзначалися численні випадки підвищення антикоагулянтної активності. Факторами ризику є інфекційні захворювання (і супутній запальний процес), вік та загальний стан пацієнта. У зв'язку з цими обставинами важко оцінити, чи спричиняє інфікування або лікування відхилення показника міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Як запобіжний захід можливий частіший моніторинг МНВ. У разі необхідності слід провести належне коригування дози перорального коагулянту.</p> |
| Нозокоміальна пневмонія | <p>Рання госпітальна пневмонія Цефалоспорини III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин). Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) як монотерапія або в комбінації з цефалоспоринами III покоління</p> <p>Пізня госпітальна пневмонія При пізній госпітальній пневмонії, якщо антибіотики призначаються емпірично, перш за все необхідно враховувати епідемічну ситуацію у відділенні (яка мікрофлора переважає та до яких антибіотиків вона чутлива). Необхідно враховувати результати бактеріоскопії (Грам+, Грам-). Цефалоспорини III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин). Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) як монотерапія або в комбінації з цефалоспоринами III покоління.</p> |

| Показання | Емпірична антибактеріальна терапія |
|-----------|--|
| | <p>За потреби розгляньте захищені цефалоспори (цефоперазон/сульбактам, цефтріаксон/сульбактам, цефтріаксон/тазобактам, цефотаксим/сульбактам) АБО піперацилін/тазобактам.</p> <p>За наявності полірезистентної мікрофлори, необхідно застосовувати 2 або навіть 3 антибактеріальні препарати, карбапенеми (меропенем) або тайгециклін, особливо за умови тяжкого перебігу хвороби.</p> <p>За умови поширення грампозитивної полірезистентної мікрофлори (MRSA) слід призначати ванкоміцин або лінезолід.</p> <p>Карбапенеми слід використовувати емпірично тільки у відділеннях інтенсивної терапії (за рідкісним винятком – в інших відділеннях, виключно комісійно та з обґрунтуванням) у хворих з тяжким перебігом захворювання.</p> <p>Не слід емпірично застосовувати коломіцин, внутрішньовенний фосфоміцин.</p> <p>Контроль (оцінку ефективності) призначеної антибактеріальної терапії слід проводити кожні 72 год</p> <p>За умови погіршення стану пацієнта та/або неефективної антибактеріальної терапії двома антибіотиками, один з яких відноситься до карбапенемів або з резистентністю збудника до карбапенемів, підтвердженою даними мікробіологічних посівів, при обґрунтованій підозрі або підтвердженій інфекції викликаній:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enterobacteriales розгляньте можливість призначення Цефтазидиму+Авібактаму; • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> розгляньте можливість призначення Цефтазидиму+Авібактаму; • у випадках наявності металобеталактамаз у <i>Pseudomonas aeruginosa</i> – комбінації препаратів: Цефтазидим+Авібактам з Поліміксин В або Поліміксин Е. За наявності Поліміксину В та Е, слід надати перевагу Поліміксину В. Для визначення чутливості до Поліміксин В та Е не можна використовувати диско-дифузійний метод за даними EUCAST. Результати цього тесту не розмежовують чутливі та резистентні до поліміксинів культури. <p>Необхідно регулярно оцінювати можливість зменшення інтенсивності антибактеріальної терапії, тобто переходити на антибіотики менш широкого спектра, а також враховувати можливість переключення з внутрішньовенного на пероральний шлях введення антибактеріального засобу</p> |

Антибактеріальна терапія бактеріальної ко-інфекції у дітей

Не існує прямих доказів, що підтверджують ефективність антибактеріальних препаратів у пацієнтів дитячого віку з COVID-19. Не рекомендується застосовувати антибактеріальні засоби у дітей з COVID-19 за відсутності підтвердження наявності бактеріальної ко-інфекції. Дітям, які повністю імунізовані кон'югованими вакцинами проти *Haemophilus influenzae* типу b та *Streptococcus pneumoniae*, призначають ампіцилін (150–200 мг/кг/добу на 4 введення або пеніцилін 200 000–250 000 МО/кг/добу у 4–6 введень); альтернативою може бути призначення цефтріаксону (50–100 мг/кг/добу у 1–2 введення) або цефотаксиму (150 мг/кг/добу у 3 введення); додавання ванкоміцину (40–60 мг/кг/добу у 3–4 введення) або кліндаміцину (40 мг/кг/добу у 3–4 введення при підозрі на *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA).

Дітям, не повністю імунізованим проти *Haemophilus influenzae* типу b та *Streptococcus pneumoniae* в якості стартової емпіричної терапії показано застосування цефтріаксону або цефотаксиму; додавання ванкоміцину або

кліндаміцину при підозрі на *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) у відповідних дозах.

У разі підозри на ко-інфекцію атиповими збудниками (мікоплазма, хламідія) при тяжкій пневмонії призначають азитроміцин внутрішньовенно (10 мг/кг/добу у 1–2 введення); при нетяжкій пневмонії – перорально (10 мг/кг/добу в перший день, 2–5 день – 5 мг/кг/добу за 1 введення). При сепсисі призначають цефалоспорины III покоління внутрішньовенно (цефотаксим 50 мг/кг/добу кожні 6 год, максимум 2 г разова доза або 8 г на добу) або цефтріаксон внутрішньовенно (75 мг/кг/разова доза) кожні 12–24 год максимум 4 г/добу) з додаванням ванкоміцину внутрішньовенно (15 мг/кг/кожні 6 год, максимум 500 мг/разова доза) при тяжкому перебігу захворювання.

У дітей без супутніх захворювань можливе призначення антибіотиків у наступних випадках:

- тяжкий стан при госпіталізації;
- наявність відомого вогнища інфекції, підтвердженого бактеріологічними дослідженнями (посів крові, сечі, спинномозкової рідини чи інших біологічних рідин);
- підозра на приєднання бактеріальної інфекції (підвищення рівня прокальцитоніну, нейтрофілоз у загальному аналізі крові та інші маркери запалення);
- виявлені на рентгенограмі грудної клітки зміни, які можуть вказувати на бактеріальне ураження дихальних шляхів;
- наявність клінічних ознак сепсису.

Антибіотикопрофілактика у пацієнтів з COVID-19

Антибіотикопрофілактику у хворих з COVID-19 проводити не слід, оскільки така практика не запобігає появі пізньої госпітальної пневмонії та сприяє розвитку антибіотикорезистентності.

VI. Гострий респіраторний дистрес-синдром і гіпоксемічна дихальна недостатність у хворих на COVID-19

У хворого на COVID-19 може продовжуватися порушення дихання або гіпоксемія, навіть коли кисень подається через маску для обличчя з резервним мішком (швидкість потоку 10–15 л/хв, що звичайно є мінімальним потоком, необхідним для підтримки інфляції мішка; FiO₂ 0,60–0,95). Гіпоксемічна дихальна недостатність при гострому респіраторному дистрес-синдромі (ГРДС) зазвичай є наслідком невідповідності внутрішньолегової вентиляції та перфузії або шунту і звичайно потребує механічної вентиляції.

Подача кисню через ніс з високим потоком (НКВП) або неінвазивна вентиляція (НІВ) застосовується лише у деяких пацієнтів з гіпоксемічною дихальною недостатністю. Пацієнти, які отримували терапію НІВ, мають

високий ризик неефективності лікування. Пацієнтів, які отримували НКВП або НІВ слід ретельно спостерігати стосовно погіршення клінічного стану.

Системи НКВП можуть подавати 60 л/хв потоку газу і FiO_2 до 1,0; педіатричні схеми зазвичай працюють лише до 15 л/хв, і багатьом дітям потрібен контур для дорослих, щоб забезпечити достатній потік. Порівняно зі стандартною терапією киснем, НКВП зменшує потребу в інтубації. Пацієнти з гіперкапнією (загострення обструктивної хвороби легень, кардіогенний набряк легень), гемодинамічною нестабільністю, поліорганною недостатністю або порушенням психічного стану зазвичай не отримують НКВП, хоча нові дані припускають, що НКВП може бути безпечним для пацієнтів із легкою та помірною гіперкапнією. Пацієнти, які отримують НКВП, повинні знаходитись у контрольованих умовах з досвідченим медичним персоналом, здатним до ендотрахеальної інтубації, якщо стан пацієнта гостро погіршиться або не покращиться після короткого випробування (близько години). При цьому слід враховувати, що доказових рекомендацій щодо НКВП не існує, а повідомлення про НКВП у пацієнтів із близькосхідним коронавірусним респіраторним синдромом обмежені.

Пацієнти, які отримують НІВ, повинні знаходитись у контрольованих умовах та з досвідченим персоналом, здатним до ендотрахеальної інтубації, якщо стан пацієнта гостро погіршиться або не покращиться після короткого випробування (близько години). Пацієнти з гемодинамічною нестабільністю, поліорганною недостатністю або порушенням психічного стану не повинні отримувати НІВ. Останні публікації припускають, що нові системи НКВП та НІВ з герметичним інтерфейсом не створюють широкої дисперсії повітря, що видихається, і тому вони повинні бути пов'язані з низьким ризиком передавання інфекції через повітря.

Інтубацію повинен проводити навчений та досвідчений лікар із дотриманням повітряних заходів безпеки. У пацієнтів з ГРДС, особливо у маленьких дітей або тих, хто страждає на ожиріння, або вагітних, можуть спостерігатися швидкі втрати кислотно-основного балансу під час інтубації.

Критерії для переходу на штучну вентиляцію легень

Показаннями для інтубації та переведення на ШВЛ є рефрактерна до НІВ або НКВП гіпоксемія SpO_2 менше 85 %, порушення свідомості, психомоторне збудження, тахіпноє більше 45 дихань за хвилину із залученням допоміжних м'язів вдиху.

Попередню оксигенацію 100 % FiO_2 протягом п'яти хвилин проводять за допомогою маски для обличчя з мішком з резервуаром, клапанною маскою, НКВП або НІВ.

Швидка інтубація є доцільною після оцінки дихальних шляхів, яка не виявляє ознак утрудненої інтубації.

Механічну вентиляцію у дорослих пацієнтів із дихальною недостатністю слід здійснювати з використанням меншого об'єму вдиху: 4–8 мл/кг ідеальної маси тіла (PBW) та нижчий тиск вдиху (плато тиск < 30 см H₂O), ПТКВ 8–12 см водяного стовпчика. Початковий об'єм вдиху становить 6 мл/кг PBW; об'єм вдиху до 8 мл/кг PBW дозволений, якщо виникають небажані побічні ефекти (наприклад, дисинхронія, рН < 7,15). Гіперкапнія дозволена, якщо досягається мета рН 7,30–7,45.

Для забезпечення синхронізації з апаратом штучної вентиляції легень і досягнення цільових об'ємних показників може знадобитися застосування глибокої садації. Пацієнтам із вираженим ГРДС рекомендується вентиляція легень у положенні на животі протягом > 12 год на день, змінюючи положення тіла кожні 3–4 год. Застосування вентиляції у положенні на животі рекомендується для дорослих та дітей з тяжким ГРДС, але безпечно її виконання можливе виключно за наявності необхідних людських ресурсів та досвіду.

Для хворих на ГРДС без гіпоперфузії тканин використовується поміркована рестриктивна стратегія внутрішньовенних інфузій, головний ефект якої полягає у скороченні тривалості вентиляції.

У пацієнтів із помірним та тяжким ГРДС пропонується вищий РЕЕР замість нижчого РЕЕР. Титрування РЕЕР вимагає врахування переваг (зменшення ателектазів та поліпшення стану альвеол) проти ризиків (кінцеве перенапруження вдиху, що призводить до ураження легень та більш високого опору легневих судин). Титруванням РЕЕР на основі FiO₂, необхідного для підтримання SpO₂, слід проводити за доступними таблицями.

Моніторинг пацієнтів здійснюється з метою виявлення осіб, які реагують на первинне застосування вищого РЕЕР або іншого протоколу рекрутмент маневру, та пропонується припинити ці втручання у нереагуючих осіб.

У пацієнтів із середньотяжким ГРДС (PaO₂/FiO₂ < 150) нервово-м'язову блокаду шляхом безперервної інфузії не слід застосовувати рутинно. Постійна нервово-м'язова блокада може бути розглянута у пацієнтів з ГРДС у певних ситуаціях: виражена десинхронізація з респіратором, незважаючи на садацію, таким чином, що обмеження припливного обсягу не може бути надійно досягнуто; за рефрактерної гіпоксемії або гіперкапнії.

Уникайте відключення пацієнта від ШВЛ, що призводить до втрати РЕЕР та ателектазу. Використовуйте вбудовані катетери для відсмоктування секрету дихальних шляхів і затискання ендотрахеальної трубки, коли потрібно відключення (наприклад, переведення на транспортну вентиляцію).

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

Контроль початкового рівня знань

1. Найбільш частим етіологічним фактором негоспітальної пневмонії є:
A. Кишкова паличка. C. Мікобактерії. E. Віруси.
B. Пневмококи. D. Гриби.
2. Як називається різко посилене дихання (аускультативно)?
A. Везикулярне. C. Жорстке. E. Змішане.
B. Амфоричне. D. Бронхіальне.
3. Кашель може виникати:
A. При подразненні рецепторів плеври.
B. При подразненні рецепторів дихальних шляхів.
C. При подразненні п. vagus внаслідок пухлини середостіння, аневризми аорти.
D. При всіх перерахованих патологічних станах.
E. За жодного перерахованого патологічного стану.
4. Кашель при пневмонії не може бути пов'язаний з:
A. Ураженням плеври.
B. Ураженням сегментарних бронхів.
C. Подразненням рефлексогенних зон, розташованих у реберно-діафрагмальних синусах.
D. Накопиченням харкотиння у великих бронхах.
E. З жодною наведеною причиною.
5. Рентгенологічною ознакою фази ущільнення при крупозній пневмонії є:
A. Інтенсивне затемнення запального генезу.
B. Посилення легеневого малюнка.
C. Посилення прозорості легневих полів.
D. Нерівномірне плямисте й нечітко окреслене затемнення.
E. Сітчаста деформація й посилення легеневого малюнка.
6. Причиною появи крові в харкотинні може бути:
A. Дольова пневмонія.
B. Вірусне ураження слизової трахеобронхіального дерева.
C. Мітральний стеноз.
D. Бронхоектатична хвороба.
E. Усі перераховані патологічні стани.
7. Біль у грудній клітці при пневмонії обумовлений:
A. Втягненням до патологічного процесу плевральних листків.
B. Обструкцією бронхіального дерева.
C. Підвищенням тиску в малому колі кровообігу внаслідок частого кашлю.
D. Гіпоксією дихальних м'язів.
E. Всіма наведеними причинами.

8. Задишка при пневмонії може бути обумовлена:
- A. Великою площею ураження легеневої тканини.*
 - B. Інтоксикаційним синдромом.*
 - C. Ураженням плевральних листків.*
 - D. Розповсюдженням набряком слизової бронхіального дерева та гіперсекрецією слизу.*
 - E. Всіма наведеними причинами.*
9. Яка з наведених змін дихання при аускультативній легенів найбільш характерна для вогнищевої пневмонії?
- A. Жорстке везикулярне дихання.*
 - B. Ослаблене везикулярне дихання.*
 - C. Бронхіальне дихання.*
 - D. Амфоричне дихання.*
 - E. Жорстке везикулярне дихання з подовженим видихом.*
10. Перебіг пневмонії може ускладнитися:
- A. Інфарктом міокарда.*
 - D. Шлунковою кровотечею.*
 - B. Інфекційно-токсичним шоком.*
 - E. Печінковою комою.*
 - C. Астматичним статусом.*

Контроль кінцевого рівня знань

1. Яке визначення пневмонії є вірним?
- A. Пневмонія – гостре інфекційне захворювання бактеріальної етіології, при якому аускультативно визначаються вологі хрипи, крепітація.*
 - B. Пневмонія – запальне захворювання респіраторних відділів легень будь-якого походження, що підтверджене рентгенологічно.*
 - C. Пневмонія – гостре інфекційне захворювання, переважно бактеріальної етіології, яке характеризується вогнищевим ураженням респіраторних відділів легень та рентгенологічно підтвердженою наявністю внутрішньоальвеолярної ексудації.*
 - D. Все перераховане можна вважати вірним.*
 - E. Все перераховане не вірно.*
2. Згідно з сучасною класифікацією розрізняють наступні види пневмонії:
- A. Позалікарняна.*
 - D. Пневмонія у осіб з важкими дефектами імунітету.*
 - B. Госпітальна.*
 - E. Все перераховане вірно.*
 - C. Аспіраційна.*
3. Найбільш поширеним збудником негоспітальної пневмонії є:
- A. Str. pneumoniae.*
 - D. Moraxella cataralis.*
 - B. Haemophilus influenzae.*
 - E. Chlamydothyla pneumoniae.*
 - C. Mycoplasma pneumoniae.*
4. Яка з наведених нижче об'єктивних ознак є найбільш інформативною для встановлення діагнозу «пневмонія»?

- A. Притуплений перкуторний звук.*
B. Дзвінки вологі дрібнопухирчасті хрипи.
C. Крепітація.
D. Високі показники лейкоцитозу, ШОЕ на тлі кашлю та інтоксикаційного синдрому.
E. Рентгенологічно встановлена наявність внутрішньоальвеолярної інфільтрації.
- 5.** При пневмонії у біохімічному дослідженні крові визначається:
A. Гіперхолестеринемія. *D. Диспротеїнемія.*
B. Гіперферментемія. *E. Гіперальбумінемія.*
C. Гіпербілірубінемія.
- 6.** Який характер має мокротиння у хворих при вогнищевій пневмонії?
A. Слизово-гнійний або рідкий слизовий. *D. Тришаровий.*
B. Іржавий. *E. Кров'янистий.*
C. Гнійний.
- 7.** За наявності якої кількості лейкоцитів та епітеліальних клітин у полі зору слід стверджувати, що подальше дослідження харкотиння недоцільне, бо матеріал, що вивчається, є вмістом ротової порожнини?
A. Лейкоцитів 10–15, епіт. клітин більше 10–20.
B. Лейкоцитів 30–50, епіт. клітин 5–8.
C. Лейкоцитів 50–70, епіт. клітин 5–7.
D. Всі наведені результати можуть досліджуватись.
E. Всі наведені результати досліджувати недоцільно.
- 8.** Якими критеріями необхідно керуватись при вирішенні питання щодо госпіталізації хворого у стаціонар?
A. Попереднє амбулаторне лікування неефективне.
B. Наявність у хворого супутніх хронічних захворювань.
C. Вік старше 50 років.
D. Усі наведені критерії у сумі дають право госпіталізувати хворого.
E. Наведених критеріїв недостатньо для вирішення питання.
- 9.** Який з наведених критеріїв є показником для госпіталізації пацієнта у стаціонар?
A. Порушення свідомості. *D. Будь-який з перерахованих.*
B. Нестабільна гемодинаміка. *E. Лише за сумачії всіх наведених показників.*
C. Тахіпноє, гіпотермія.
- 10.** Антибактеріальні препарати якої групи найбільш доцільно призначити хворому 30 р. при діагностованій позалікарняній пневмонії, що викликана *Mycoplasma pneumoniae*?
A. Напівсинтетичні амінопеніциліни. *D. Макроліди.*
B. Захищені амінопеніциліни. *E. Цефалоспорины II покоління.*
C. Аміноглікозиди.

Ситуаційні завдання

1. Пацієнт 65 р., який близько 17 років страждає на хронічний бронхіт, після переохолодження захворів на позалікарняну пневмонію, перебіг пневмонії неважкий. До якої категорії захворювання слід віднести пневмонію у даного пацієнта?
А. Першої. В. Другої. С. Третьої. D. Четвертої. E. П'ятої.
2. Хворий 68 р. страждає на хронічний бронхіт протягом 15 років. Потрапив під дощ та оримав переохолодження, після чого захворів на позалікарняну пневмонію, перебіг пневмонії неважкий. Які з перерахованих збудників є найвірогіднішою причиною пневмонії у даного пацієнта?
*А. Str. pneumoniae. D. Усі перераховані.
В. Haemophilus influenzae. E. Жоден з перерахованих.
С. Pseudomonas aeruginosa.*
3. У пацієнта 43 р. діагностована позалікарняна пневмонія III категорії важкості. Антибіотик якої групи буде найоптимальнішим у цьому випадку?
*А. Цефалоспорины III покоління.
В. Аміноглікозиди.
С. Захищені β-лактами + макроліди.
D. Усі перераховані ефективні однаковою мірою.
E. Усі перераховані не є препаратами вибору в даній клінічній ситуації.*
4. Хворий 49 р. знаходиться в пульмонологічному стаціонарі з важким перебігом позалікарняної пневмонії, у нього наявна перехресна резистентність до захищених амінопеніцилінів та макролідів, алергія до цефалоспоринов. Препарати якої групи найбільш раціонально призначити в цій клінічній ситуації?
*А. Аміноглікозиди.
В. Лінкозаміди.
С. «Класичні» фторхінолони (ципринол).
D. Перераховані групи антибіотиків неефективні.
E. Перераховані групи антибіотиків ефективні однаковою мірою.*
5. Найвірогіднішим збудником, що призвів до виникнення дольової плевропневмонії у 40-річної пацієнтки, захворювання у якої дебютувало підвищенням температури тіла до 39,9 °С, появою крові у харкотинні, вираженим інтоксикаційним синдромом є:
*А. COVID-19. D. Mor. cataralis.
В. Haemophilus influenzae. E. Vibrio cholerae.
С. Mycoplasma pneumoniae.*
6. Хворому 27 р. на основі отриманих клінічних, рентгенологічних даних встановлена позалікарняна пневмонія. Пацієнт проживає в гуртожитку місцевого підприємства, захворювання дебютувало фарингітом, були збільшені лімфатичні вузли, спостерігався виражений інтоксикаційний синдром. Який збудник найвірогідніше викликав захворювання?

A. Str. pneumoniae.

B. Грамнегативні палички.

C. COVID-19.

D. Жоден з названих збудників.

E. Vibrio cholerae.

7. Чоловіку 43 р. на основі клінічних, рентгенологічних даних встановлено діагноз «позалікарняна пневмонія». Перед захворюванням пацієнт тривалий час мандрував туристичними маршрутами та проживав в готелях з кондиціонерами, перебував в аеропортах. Крім респіраторних скарг вказував на болі в суглобах, м'язах, діарею. Який збудник найвірогідніше всього призвів до захворювання?

A. Str. pneumoniae.

B. Haemophilus influenzae.

C. Legionella pneumoniae.

D. Жоден з названих збудників.

E. Кожен з названих збудників може призвести до такої клінічної картини.

8. У пацієнтки Д. 31 р. діагностована позалікарняна пневмонія, що викликана *Mycoplasma pneumoniae*. Антибактеріальні препарати якої групи найбільш доцільно призначити?

A. Непівсинтетичні амінопеніциліни.

D. Макроліти.

B. Захищені амінопеніциліни.

E. Цефалоспорины II покоління.

C. Аміноглікозиди.

9. У хворого 28 р. на тлі негоспітальної пневмонії I категорії спостерігається загострення виразкової хвороби 12-палої кишки. Який найбільш оптимальний «стартовий» антибіотик?

A. Цефазолін.

C. Кларитроміцин (фромлід).

E. Пеніцилін.

B. Гентаміцин.

D. Цефуросим.

10. Пацієнту 65 р., який раніше неодноразово приймав антибактеріальні препарати і має супутній цукровий діабет 2-го типу та не дотримується рекомендацій ендокринолога, через 72 год після госпіталізації до стаціонару діагностована пневмонія. Які збудники захворювання найвірогідніші?

A. Str. pneumoniae.

D. Кожен з вище названих збудників.

B. Haemophilus influenzae.

E. COVID-19.

C. Mycoplasma pneumoniae.

ВІДПОВІДІ НА ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

Контроль початкового рівня знань

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| <i>B</i> | <i>D</i> | <i>D</i> | <i>B</i> | <i>A</i> | <i>Є</i> | <i>A</i> | <i>D</i> | <i>D</i> | <i>B</i> |

Контроль кінцевого рівня знань

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| C | E | A | E | D | A | A | E | D | D |

Ситуаційні завдання

| | | | | | | | | | |
|---|------|------|---|---|---|---|---|---|----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| B | A, B | A, C | C | A | C | C | D | C | C |

Контрольні питання

1. Дати визначення пневмонії.
2. Дати визначення коронавірусної хвороби (COVID-19).
3. Етіологія та патогенез пневмонії.
4. Етіологія та патогенез COVID-19.
5. Класифікація пневмоній.
6. Дати визначення «малим» та «великим» критеріям тяжкості перебігу пневмонії.
7. Назвати типові збудники пневмонії.
8. Клінічні прояви пневмонії.
9. Клінічні прояви пневмонії при COVID-19.
10. Фізикальні дані при пневмонії.
11. Додаткові методи дослідження при пневмонії.
12. Негоспітальна пневмонія, особливості перебігу та діагностика.
13. Назвати фактори ризику та класи ризику летального кінця у хворих на негоспітальну пневмонію.
14. Назвати групи ризику хворих на негоспітальну пневмонію та дати їм характеристику.
15. Ускладнення негоспітальної пневмонії.
16. Нозокоміальна пневмонія, особливості перебігу.
17. Фактори ризику нозокоміальної пневмонії.
18. Діагностика нозокоміальної пневмонії.
19. Аспіраційна пневмонія.
20. Особливості пневмонії при COVID-19.
21. Пневмонія у хворих з імунodefіцитом.
22. Диференційна діагностика пневмонії.
23. Алгоритм лікування пневмонії.
24. Лікування негоспітальної пневмонії.
25. Антибіотикотерапія при негоспітальній пневмонії.
26. Затяжний перебіг негоспітальної пневмонії.
27. Лікування нозокоміальної пневмонії.
28. Лікування пневмонії при COVID-19.
29. Дезінтоксикаційна терапія при пневмонії.

30. Імунотерапія при пневмонії.
31. Протишокова терапія при пневмонії.
32. Профілактика ДВЗ-синдрому при пневмонії.
33. Протикашльові, бронхолітики, муколітики та анаболічні препарати при пневмонії.
34. Профілактика пневмонії.

Практичні завдання

1. Провести курацію хворих на пневмонію.
2. Оцінити стан хворого та результати фізикального обстеження.
3. Заповнити протокол курації хворого на пневмонію.
4. Дати інтерпретацію отриманим лабораторним методам дослідження.
5. Дати інтерпретацію отриманим інструментальним методам дослідження.
6. Призначити лікування.
7. Виписати рецепти щодо лікування.
8. Призначити реабілітаційні та профілактичні заходи.

Протокол клінічного розбору хворого (єдина форма)

ПІБ пацієнта _____

Вік _____

Професія _____

Скарги хворого _____

Anamnesis morbi Вважає себе хворим з _____, коли вперше з'явилися

Останнє загострення з _____

Anamnesis morbi _____

Результати фізикального обстеження хворого:

Попередній діагноз:

План обстеження: _____

Результати додаткових методів дослідження:

Обґрунтування клінічного діагнозу:

Клінічний діагноз: _____

Основне захворювання _____

Супутнє захворювання _____

Ускладнення _____

Лікування: 1. Режим _____ 2. Дієта _____

3. _____ 4. _____ 5. ...

ЛІТЕРАТУРА

Базова

1. Внутрішня медицина : poradnik лікарю загальної практики : навч. посіб. / А. С. Свінціцький та ін. ; за ред. А.С. Свінціцького. Київ : ВСВ «Медицина», 2014. 1272 с.
2. Диференціальна діагностика основних синдромів при захворюваннях органів дихання та додаткові матеріали з фтизіатрії : навч. посіб. / за ред. Л. Д. Тодоріко. Чернівці : Медуніверситет, 2011. 320 с.
3. Клінічно-рентгенологічний атлас з діагностики захворювань легень / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів, В. П. Шаповалов, А. В. Бойко ; за ред. Л. Д. Тодоріко. Чернівці : Медуніверситет, 2013. 342 с.
4. Наказ МОЗ України від 02.08.2022 № 1380 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Позалікарняні пневмонії у дітей»
https://moz.gov.ua/uploads/7/38990-dn_1380_02_08_2022_dod.pdf.
5. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія».
6. Наказ МОЗ України від 8 червня 2015 р. № 327. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги «Кашель у дорослих».
7. Наказ МОЗ України № 762 від 02.04.2020 Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»
https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/05/2020_762_nakaz_covid19.pdf
8. Наказ МОЗ № 771 від 20.04.2021 Протокол надання реабілітаційної допомоги пацієнтам з коронавірусною хворобою (COVID-19) та реконвалесцентам.
https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_771_covid19_rehabilit.pdf
9. Передерій В. Г., Ткач С. М. Основи внутрішньої медицини : в 3 т. Вінниця : Нова книга, 2009. Т. 1. 640 с.
10. Передерій В. Г., Ткач С. М. Основи внутрішньої медицини : в 3 т. Вінниця : Нова книга, 2009. Т. 2. 784 с.
11. Передерій В. Г., Ткач С. М. Основи внутрішньої медицини : в 3 т. Вінниця : Нова книга, 2010. Т. 3. 1006 с.
12. Home care for patients with suspected novel coronavirus (nCoV) infection presenting with mild symptoms and management of contacts: interim guidance, 20 January 2020
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330671/9789240001152-rus.pdf?sequence=10&isAllowed>.
13. COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital. NICE guideline Published: 1 May 2020 (updated 9 October 2020)
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng173>
14. Infectious Diseases Society of America. Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 (updated, 12/2/2020).
<https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practiceguidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v3.5.1.pdf>
15. Anticoagulation management in COVID-19 positive patients BSTH consensus guideline
https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID19_Anticoagulation_Management.pdf 25 November 2020

16. COVID-19 rapid guideline: reducing the risk of venous thromboembolism in over 16s with COVID-19 NICE guideline [NG186] Published date: 20 November 2020 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng186/resources/covid19-rapid-guideline-reducing-the-risk-of-venous-thromboembolism-in-over-16s-with-covid19-pdf-66142025041093>

17. NIH. COVID-19 Treatment Guidelines (Last Updated: December 3, 2020) <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>

18. Therapeutics and COVID-19: living guideline WHO 20 November 2020 <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1316330/retrieve>

19. Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 (published on 03/12/2020) <https://app.magicapp.org/#/guideline/4671>

20. Corticosteroids for COVID-19 Living guidance 2 September 2020 WHO 2020 <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334125/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

21. COVID-19 rapid guideline: acute myocardial injury NICE guideline Published: 23 April 2020 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng171/resources/covid19-rapid-guideline-acute-myocardialinjury-pdf-66141956176837>

22. COVID-19 rapid guideline: vitamin D NICE guideline Published: 17 Decem. 2020 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng187/resources/covid19-rapid-guideline-vitamin-d-pdf66142026720709>

23. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline Published: 18 December 2020 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-66142028400325>

24. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19, 25.03.2021. <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Qb5n/section/jb45gn>

25. Про затвердження Змін до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)» 02.08.2023 Наказ МОЗ № 1396 <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1396282-23#Text>.

Допоміжна

1. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). «Rolling Collaborative Review» of Covid-19 treatments. Convalescent Plasma Therapy for the treatment of Covid-19. Project ID: RCR01. <https://eunetha.eu/rcr01>

2. U.S. National Institutes of Health. The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Statement on the Use of Tocilizumab for the Treatment of COVID-19, 05.03.2021 <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-tocilizumab/>

Інформаційні ресурси

1. Сайт кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології ХНМУ <http://vnmed3.kharkiv.ua/>

2. Встановлене інформаційно-освітнє середовище Moodle на піддомен сайта <http://distance-training.vnmed3.kharkiv.ua>

Навчальне видання

**ПНЕВМОНІЇ,
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ
КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19
У ХВОРИХ НА ПНЕВМОНІЇ**

***Методичні вказівки
для самостійної роботи здобувачів вищої медичної освіти
4-го курсу з дисципліни «Внутрішня медицина»***

Видання 2-ге, перероблене та доповнене

Упорядники Журавльова Лариса Володимирівна
 Цівенко Оксана Іванівна
 Лахно Ольга Вікторівна
 Кулікова Марія Вікторівна
 Пивоваров Олександр Васильович

Відповідальна за випуск Л. В. Журавльова



Редактор Є. В. Рубцова
Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко
Комп'ютерний набір О. В. Пивоваров

Формат А5. Ум. друк. арк. 5,3. Зам. № 24-34384.

**Редакційно-видавничий відділ
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022
izdatknmurio@gmail.com, vid.redact@knmu.edu.ua**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготовників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.