

Тяжка позалікарняна пневмонія: принципи діагностики й інтенсивної терапії

В.І. Черній

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

ОБҐРУНТУВАННЯ. Пневмонія є важливою медико-соціальною проблемою, що зумовлено її значною поширеністю, високими показниками інвалідизації та смертності, а також значними економічними втратами внаслідок цього захворювання. В Україні у 2017 р. захворюваність дорослих на пневмонію становила 384,0 випадку на 100 тис. населення, а смертність – 11,7 на 100 тис. населення, тобто померли понад 3 % із тих, хто захворів на пневмонію. Позалікарняна пневмонія (ПП) – це провідна причина захворюваності та смертності від пневмонії серед усіх вікових груп у всьому світі. На неї страждають 3-4 млн людей у всьому світі з високою захворюваністю та смертністю.

МЕТА. Проаналізувати проблематику патогенезу, діагностики та лікування тяжкої ПП із джерел сучасної літератури для оптимізації терапії в цієї групи пацієнтів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Використано бібліосемантичний, порівняльний методи та метод системного аналізу. Пропоновані рекомендації розроблено з огляду на дані аналізу сучасної літератури, результати рандомізованих досліджень і метааналізів, присвячених вивченню проблеми діагностики та лікування тяжкої ПП.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. ПП можуть спричиняти різні патогени, як-от *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, атипіві бактерії (наприклад, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, види *Legionella*) та віруси. Установити етіологію пневмонії навіть із використанням сучасних мікробіологічних технологій доволі складно, тому в багатьох країнах світу використовують класифікацію, що враховує умови виникнення захворювання, особливості інфікування тканини легень, а також стан імунної реактивності організму хворого. Це дає змогу з досить високим ступенем імовірності передбачити можливого збудника захворювання. Діагноз ПП вважається встановленим за наявності рентгенологічно підтвердженої вогнищевої інфільтрації легеневої тканини та не менш як двох клінічних ознак із таких: гострий початок захворювання з температурою тіла >38 °С, кашель із виділенням мокротиння, фізикальні ознаки (притуплений або тупий перкуторний звук, ослаблене та/або шорстке бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітації), лейкоцитоз (>10×10⁹/л) та/або паличкоядерний зсув (>10 %). Тяжкість ПП оцінюють клінічно, а також за допомогою критеріїв, наведених у шкалах для визначення потреби госпіталізації пацієнта загалом або госпіталізації до відділення інтенсивної терапії (ВІТ). Пацієнти з ПП, які потребують штучної вентиляції легень або мають септичний шок, повинні бути госпіталізовані до ВІТ.

ВИСНОВКИ. Тяжка ПП пов'язана з високою захворюваністю та смертністю. Хоча існують європейські та неєвропейські рекомендації щодо ПП, конкретних посібників щодо тяжкої ПП немає. У міжнародних настановах ERS, ESICM, ESCMID й ALAT представлено засновані на фактичних даних клінічні рекомендації з діагностики, емпіричного лікування й антибіотикотерапії тяжкої ПП відповідно до підходу GRADE. Крім того, було виявлено наявні прогалини в знаннях і надано рекомендації для майбутніх досліджень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: тяжка позалікарняна пневмонія, діагностика й інтенсивна терапія.

Severe community-acquired pneumonia: principles of diagnostics and intensive therapy

V.I. Chernii

State Scientific Institution “Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine” of the State Administration of Affairs, Kyiv, Ukraine

Conflict of interest: none

BACKGROUND. Pneumonia is an important medical and social problem due to its high prevalence, high rates of disability and mortality, and significant economic losses due to this disease. In Ukraine in 2017, the incidence of pneumonia among adults was 384.0 cases per 100,000 population, and the mortality rate was 11.7 per 100,000 population, i. e. more than 3 % of those who had pneumonia died. Community-acquired pneumonia (CAP) is the leading cause of morbidity and mortality from pneumonia among all age groups worldwide: 3-4 million people suffer from CAP with high morbidity and mortality.

OBJECTIVE. To analyze the pathogenesis, diagnosis, and treatment of severe CAP from the modern literature data to optimize the treatment of this group of patients.

MATERIALS AND METHODS. Bibliosemantic, comparative, and system analysis methods were used. The proposed recommendations are based on the analysis of modern literature, the results of randomized studies, and meta-analyses devoted to the investigation of the problem of diagnosis and management of severe CAP.

RESULTS AND DISCUSSION. The problems of pathogenesis, diagnosis, and treatment of severe CAP were analyzed using modern literature data to optimize the treatment of this group of patients. CAP can be caused by various pathogens, such as *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, atypical bacteria (eg, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella species*), and viruses. It is quite difficult to establish the etiology of pneumonia even with the use of modern microbiological technologies, therefore, in many countries of the world, a classification is used that takes into account the conditions of the occurrence of the disease, the features of the infection of the lung tissue, as well as the immune reactivity of the patient's organism. This classification makes it possible to predict the probable causative agent of the disease with a fairly high degree of probability. The diagnosis of CAP is considered established in the presence of radiologically confirmed focal infiltration of lung tissue and at least two of the following clinical signs: acute onset of the disease with a body temperature $>38^{\circ}\text{C}$, cough with sputum, physical signs (muffled or dull percussion sound, weakened and/or harsh bronchial breathing, a focus of sonorous small vesicular rales and/or crepitations), leukocytosis ($>10 \times 10^9/\text{L}$), and/or shift to rod nuclear cells ($>10\%$ of them). The severity of CAP is assessed clinically, as well as using the criteria given in the scales to determine the need for the patient to be hospitalized or admitted to the intensive care unit (ICU). Patients with CAP requiring mechanical ventilation or with septic shock should be admitted to the ICU.

CONCLUSIONS. Severe CAP is associated with high morbidity and mortality, and although there are European and non-European guidelines for CAP, there are no specific guidelines for severe CAP. These international guidelines from ERS, ESICM, ESCMID, and ALAT present evidence-based clinical recommendations for the diagnosis, empiric treatment, and antibiotic therapy of severe CAP according to the GRADE approach. In addition, existing knowledge gaps were identified and recommendations for future research were provided.

KEY WORDS: severe community-acquired pneumonia, diagnosis and intensive care.

Вступ

Пневмонія є провідною інфекційною причиною захворювань і смертей у всьому світі. У 2016 р. було зареєстровано понад 2 млн смертей від інфекцій нижніх дихальних шляхів [1]. Пневмонія також може виникати в медичних закладах, як-от будинки для людей похилого віку, лікарняні палати та відділення інтенсивної терапії (ВІТ). Сучасні рекомендації щодо пневмонії було опубліковано в США [2] та Великій Британії [3]. Хоча в деяких рекомендаціях розрізняють позалікарняну та внутрішньолікарняну пневмонію [2, 3], клінічний вплив такої класифікації видається мінімальним порівняно з місцевою епідеміологією [2].

Мета дослідження – проаналізувати проблематику патогенезу, діагностики та лікування тяжкої позалікарняної пневмонії (ПП) із джерел сучасної літератури для оптимізації терапії в цієї групи пацієнтів.

Матеріали та методи

Використано бібліосемантичний, порівняльний методи та метод системного аналізу. Пропоновані рекомендації розроблені з огляду на дані аналізу сучасної літератури, результати рандомізованих досліджень і метааналізів, присвячених вивченню проблеми діагностики та лікування тяжкої ПП.

Результати та їх обговорення

Наразі пневмонію розглядають як гостре інфекційне захворювання, переважно бактеріальної етіології, що характеризується вогнищевим ураженням респіраторних

відділів легень і внутрішньоальвеолярною ексудацією. Під негоспітальною пневмонією (НП) слід розуміти гостре захворювання, що виникло в позалікарняних умовах (за межами стаціонару, або пізніше 4 тижнів після виписки з нього, або було діагностовано в перші 48 годин від моменту госпіталізації) та супроводжується симптомами інфекції нижніх дихальних шляхів. ПП – це провідна причина захворюваності та смертності від пневмонії серед усіх вікових груп у всьому світі [4]. На неї страждають 3-4 млн людей у всьому світі з високою захворюваністю та смертністю [5]. За останні кілька років поява стійких до антибіотиків збудників стала серйозною проблемою в клінічному лікуванні ПП [6].

Щодо епідеміології ПП, то в Україні у 2017 р., за даними офіційної статистики, захворюваність дорослих на пневмонію становила 384,0 на 100 тис. населення, а смертність – 11,7 на 100 тис. населення [7].

ПП можуть спричиняти різні патогени, як-от *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, атипіві бактерії (наприклад, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, види *Legionella*) та віруси [6]. Установити етіологію пневмонії навіть із використанням сучасних мікробіологічних технологій доволі складно, тому в багатьох країнах світу використовують класифікацію, що враховує умови виникнення захворювання, особливості інфікування тканини легень, а також стан імунної реактивності організму хворого. Це дає змогу з досить високим ступенем імовірності передбачити можливого збудника захворювання.

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Найбільше практичне значення має розподіл видів пневмонії на негоспітальну (набуто поза лікувальним закладом) і нозокоміальну (набуто в лікувальному закладі). Єдиним критерієм розподілу є те оточення, в якому розвинулася пневмонія, а не тяжкість перебігу захворювання.

Провідним патогенетичним механізмом, що зумовлює розвиток пневмонії, є мікроаспірація бактерій, які становлять нормальну мікрофлору верхніх дихальних шляхів. При цьому має значення кількість дози мікроорганізмів або їхня підвищена вірулентність на тлі зниження протиінфекційного захисту нижніх дихальних шляхів. Інший шлях розвитку пневмонії – це вдихання аерозолів, що містять збудник, який зазвичай відзначається при інфікуванні облігатними патогенами. Менше значення за частотою мають гематогенне поширення мікроорганізмів із позалегового вогнища інфекції (ендокардит тристулкового клапана, септичний тромбофлебіт вен таза) та безпосереднє поширення інфекції із сусідніх уражених тканин (проникні поранення грудної порожнини, абсцес печінки тощо) [7].

Діагноз ПП вважається встановленим за наявності рентгенологічно підтвердженої вогнищевої інфільтрації легеневої тканини та не менш як двох клінічних ознак із таких: гострий початок захворювання з температурою тіла $>38^{\circ}\text{C}$, кашель із виділенням мокротиння, фізикальні ознаки (притуплений або тупий перкуторний звук, ослаблене чи шорстке бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів і крепітації), лейкоцитоз ($>10 \times 10^9/\text{л}$) і паличкоядерний зсув ($>10\%$). Клінічний перебіг ПП може залежати від її етіології: для легіонельозної характерні неврологічна симптоматика, діарея, порушення функції печінки; для мікоплазмової – м'язовий і головний біль, симптоми інфекції верхніх дихальних шляхів; для пневмококової пневмонії характерні гострий початок, висока температура, біль у грудях.

Госпіталізація є одним із найважливіших рішень у лікуванні ПП. Тяжкість ПП оцінюють клінічно, а також за допомогою критеріїв, наведених у шкалах для визначення потреби госпіталізації пацієнта загалом або госпіталізації до ВІТ: індекс тяжкості пневмонії (PSI), розроблений у США з використанням даних дослідження Pneumonia Patient Outcome Research Team (PORT), CURB-65 і критерії Американського товариства інфекційних захворювань / Американського товариства інфекційних захворювань (IDSA/ATS) [3]. Утім, підкреслюється, що стратифікація ризику з використанням будь-якої шкали є недосконалою й сама по собі працює лише тоді, коли її результат швидко пов'язаний із належним зверненням і рішенням.

Простішою є прогностична шкала CURB-65, у якій передбачено оцінку 5 параметрів: Confusion – сплутаність свідомості; Urea – рівень азоту сечовини крові >7 ммоль/л; Respiration – частота дихальних рухів >30 хв; Blood pressure – артеріальний тиск (АТ): систолічний <90 мм рт. ст., діастолічний <60 мм рт. ст.; пацієнти віком >65 років. За відсутності ознак тяжкості лікування амбулаторне, за наявності 1-2 ознак – лікування в стаціонарі, 3-4 ознак – невідкладна госпіталізація до ВІТ [2, 3]. PSI та CURB-65/CRB-65 мають однакову прогностичну силу. Існують й інші системи оцінки, як-от SMART-COP

і SCAP, які використовуються для прогнозування госпіталізації до ВІТ. Використовуючи об'єктивні критерії, можна звести до мінімуму непотрібну госпіталізацію та пов'язані з нею побічні ефекти, а пацієнтів, які потребують госпіталізації, можна своєчасно лікувати.

Основними критеріями IDSA/ATS для тяжкої ПП, що передбачають госпіталізацію до ВІТ, є: потреба в інвазивній механічній вентиляції, розвиток септичного шоку, що потребує вазопресорів. Вторинні критерії: частота дихання ≥ 30 /хв, співвідношення $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$, мультилобарна інвазія, сплутаність свідомості / дезорієнтація, уремія (азот сечовини крові ≥ 20 мг/дл), лейкопенія (кількість лейкоцитів $<4000/\text{мм}^3$), тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів $<100\,000/\text{мм}^3$), гіпотермія (центральна температура тіла $<36^{\circ}\text{C}$), артеріальна гіпотензія, що потребує активної інфузійної терапії [3]. У пацієнта діагностується тяжка пневмонія, якщо він задовольняє одну з умов основного стандарту або три із семи умов додаткового стандарту. Повідомляється, що цей стандарт має вищу прогностичну силу, ніж PSI ≥ 4 або CURB-65 ≥ 3 .

Для діагностики пневмонії використовують методи тестування на респіраторні віруси: культуральний тест, експрес-тест на антиген, імуофлуоресценцію, імуоферментний аналіз і полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР). ПЛР є чутливішою, ніж культуральний тест чи імуоферментний аналіз. Ця сила ПЛР робить її кращою для дорослих пацієнтів із меншою кількістю носоглоткового вірусу порівняно з педіатричними пацієнтами. Мультиплексна ПЛР корисна для одночасного тестування різних респіраторних вірусів і часто використовується сьогодні [8].

ПЛР може тестувати різні зразки з органів дихання, включаючи зразки з носоглотки, мокротиння, аспірати з дихальних шляхів і рідину бронхоальвеолярного лаважу. У більшості досліджень пневмонії, спричиненої респіраторними вірусами, тестування на наявність вірусу проводилося з використанням зразків із верхніх дихальних шляхів. Забір мазків із носа є найчастіше використовуваним методом виявлення вірусів і є чутливішим, аніж забір мазків із горла в дорослих. У 20-40 % хворих на ПП респіраторні віруси виявляють методом ПЛР. Найчастіше знаходять риновірус, також відносно часто виявляються інші респіраторні віруси, як-от грип, метапневмовірус, респіраторно-синцитіальний вірус, вірус парагрипу та коронавірус [9].

Однак позитивні результати зразків із верхніх дихальних шляхів не обов'язково вказують на вірусну інфекцію, а позитивні результати ПЛР не вказують на те, що пневмонія була спричинена респіраторним вірусом. Ба більше, хоча респіраторні віруси власними силами не можуть зумовлювати пневмонію, вони можуть бути її сприятливим чинником. Тому можливість бактеріальної пневмонії не можна ігнорувати лише тому, що в ПЛР-тесті було виявлено респіраторні бактерії. Фактично респіраторні віруси виявляють у 20 % пацієнтів із діагнозом бактеріальної пневмонії.

ПЛР-тест на легіонелу може виявляти всі серогрупи, а отже, має високу чутливість для її діагностики. ПЛР-тест на мікоплазму, в якому використовуються різні зразки з органів дихання, має вищу чутливість, ніж серологічні тести, й таку саму, що й ПЛР на легіонелу. ПЛР на хламідофіли

може бути кориснішим, аніж серологічні тести для діагностики цієї інфекції. Проте мікробним тестам бракує чутливості й часто вони не дуже корисні на ранніх стадіях лікування. Незважаючи на те, що мікробні тести є перспективними для діагностики збудників, вони не виявляють їх у 25-60 % пацієнтів [3, 8].

Для стаціонарних пацієнтів із пневмонією рекомендується виконати посів крові, мазок за Грамом і посів мокротиння перед призначенням антибіотиків, якщо вони показані. Аналізи мокротиння мають проводитися з використанням зразків мокротиння, отриманих до введення антибіотиків, а також лише при виділенні, зборі, перенесенні й обробці достатньої кількості мокротиння. У пацієнтів із ПП середнього ступеня тяжкості потрібно виконати посів крові, аналіз сечі на *Legionella*, *S. pneumoniae*, а також мазок і посів мокротиння. У пацієнтів з інтубацією дихальних шляхів потрібно виконати тест із використанням зразків транс-трахеального аспірату. У пацієнтів з імунodefіцитом або тих, у яких звичайні методи лікування виявилися не-ефективними, корисними є інвазивні тести, як-от ендоскопія дихальних шляхів і черезшкірна аспірація легень [9].

Із практичних міркувань доцільно виділяти групи хворих на ПП з урахуванням супутньої патології (хронічне обструктивне захворювання легень, цукровий діабет, хронічна серцева недостатність, захворювання печінки та нирок із порушеннями їхньої функції, хронічний алкоголізм та ін.), попередньої антибіотикотерапії (прийом системних антибіотиків протягом ≥ 2 послідовних днів за останні 3 місяці) та тяжкості перебігу захворювання. Між цими групами можливі розбіжності не тільки в етіології та поширеності антибіотикорезистентних штамів мікрофлори, а й у наслідках захворювання [7].

Рентгенографію органів грудної клітки (ОГК) виконують у двох проєкціях (пряма та бічна), на початку захворювання й не раніше ніж через 14 днів після початку антибактеріального лікування. Швидкість поліпшення на рентгенограмах грудної клітки змінювалася залежно від віку пацієнта та супутніх захворювань легень. У більшості пацієнтів віком ≤ 50 років, які не мали супутніх захворювань легень, на рентгенограмах ОГК відзначається поліпшення ураження протягом 4 тижнів. Однак у пацієнтів віком ≥ 50 років із супутніми захворюваннями легень рентгенологічні поліпшення можуть спостерігатися лише через 12 тижнів [6].

Комп'ютерну томографію (КТ) легень застосовують за відсутності змін у легеневих полях на рентгенівських знімках у пацієнтів з очевидною клінічною симптоматикою пневмонії або при пневмонії, що рецидивує. КТ грудної клітки є найточнішим тестом для оцінки паренхіматозних аномалій. Рентгенологічні дані, що вказують на пневмонію, можуть спостерігатися навіть за відсутності аномалій на рентгенограмах ОГК. КТ грудної клітки точніша, ніж рентгенографія, в діагностиці ускладнень, як-от плеврит і некроз легень, а також у диференційній діагностиці неінфекційних захворювань легень, як-от ателектаз, інфаркт легені, пухлина. КТ корисна для ідентифікації збудника: дає змогу визначити наявність мікобактерій, які потрібно диференціювати від звичайної пневмонії, а також грибової інфекції легень тощо.

Ультразвукове дослідження (УЗД) грудної клітки використовується для діагностики різних захворювань легень, як-от пневмо- та гідроторакс, пневмонія. Цей метод має добрі чутливість і специфічність – 94 та 96 % відповідно за діагностики пневмонії. Порівняно з рентгенографією УЗД ОГК не пов'язане з променевим навантаженням, може виконуватися безпосередньо поряд із пацієнтом, у вагітних і точніше діагностувати консолідацію легень і гідроторакс [10].

Неспецифічні лабораторні тести часто виконуються під час лікування ПП, особливо якщо підозрюється атипична ПП. Рівні С-реактивного білка та прокальцитоніну можуть допомогти передбачити ймовірність бактеріального походження НП і бути предиктором розвитку ускладнень і несприятливого наслідку НП. Рівні сироваткових трансамінази, натрію, феритину, фосфору та креатинфосфокінази можуть служити доказом на підтримку певного патогену, як-от *Legionella*. Кількість молочної кислоти, лейкоцитів, азоту сечовини крові та креатиніну може бути використана для визначення тяжкості захворювання.

Приблизно 40 % пацієнтів із ПП потребують госпіталізації, а 5 % цих пацієнтів будуть госпіталізовані до ВІТ переважно через шок або необхідність інвазивної чи неінвазивної штучної вентиляції легень (ШВЛ) [11].

Тяжка ПП – загальноприйнятий термін, який використовується в госпіталізованих до ВІТ пацієнтів із ПП, оскільки їм може бути потрібна органна підтримка. Дані великої когорти The Competence Network For Community-Acquired Pneumonia (CAPNETZ) показали, що найвища смертність спостерігається в пацієнтів, які спочатку не відповідають цим критеріям, але їхній стан погіршується з часом (тяжка ПП на момент надходження – 17 %, на 4-7-й день – 48 %).

До «великих» критеріїв тяжкого перебігу пневмонії належать: потреба в ШВЛ; швидке прогресування вогнищево-склеротичних змін у легенях: збільшення розмірів інфільтрації більш ніж на 50 % за 2 дні; розвиток септичного шоку або необхідність уведення вазопресорних препаратів протягом ≥ 4 годин; гостра ниркова недостатність (кількість сечі < 80 мл за 4 години або рівень креатиніну плазми > 180 мкмоль/л). «Малі» критерії тяжкого перебігу такі: частота дихання ≥ 30 хв; порушення свідомості; сатурація кисню (SaO_2) < 90 % за даними пульсоксиметрії, парціальний тиск кисню в артеріальній крові (PaO_2) < 60 мм рт. ст.; систолічний АТ < 90 мм рт. ст.; двобічне або багаточасткове ураження легень, наявність порожнин із розпадом, плевральний випіт.

Тяжка ПП пов'язана з високою захворюваністю та смертністю. Хоча існують європейські та неєвропейські рекомендації щодо ПП, конкретних посібників щодо тяжкої ПП немає. У міжнародних настановах ERS, ESICM, ESCMID й ALAT представлено засновані на фактичних даних клінічні рекомендації з діагностики, емпіричного лікування й антибіотикотерапії тяжкої ПП відповідно до підходу GRADE. Крім того, було виявлено наявні прогалини в знаннях і надано рекомендації для майбутніх досліджень [10].

Етіотропною терапією тяжкої ПП є антибактеріальні препарати для системного застосування. Отже, використання антибіотиків широкого спектра дії для лікування тяжкої ПП значно збільшилося, щоб охопити лікарсько-стійкі

патогени, як-от метицилінорезистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, ESBL-продукувальні *Enterobacterales* і *Stenotrophomonas maltophilia* [12, 18]. Мікробна флора в пацієнтів із тяжкою ПП містить пневмокок, легіонелу, гемофільну паличку, грам-негативні ентеробактерії. За наявності модифікувальних чинників збудником ПП може бути синьогнійна паличка. Для лікування цих хворих без наявності чинників ризику інфікування синьогнійною паличкою потрібно призначити β-лактамі антибіотики внутрішньовенно (в/в): цефалоспорин III покоління (цефотаксим 1000-2000 мг що 8-12 годин або цефтріаксон 1000 мг що 24 години) в поєднанні з макролідом (азитроміцин 500 мг в/в що 24 години) чи протипневмококовий фторхінолон в/в (левофлоксацин 500 мг в/в що 12-24 годин або моксифлоксацин по 400 мг в/в що 24 години) [10, 11].

Зважаючи на велику кількість призначень вищеперелічених антибіотиків у ковідний період, протягом 2019-2023 рр. значно зросла резистентність до незахищених цефалоспоринових антибіотиків. Останнє масштабне дослідження чутливості, яке ввійшло в бібліотеку Cochrane, проводили ще у 2014 р. Тоді резистентність до цефтріаксону сягала 50,5 % у Китаї та близько 38,9 % у Східній Європі. Важко уявити рівень резистентності до цефтріаксону вже в постковідний період. Однак у дослідженні наведено зрізи резистентності й до захищених цефалоспоринів. Наприклад, молекула цефоперазон/сульбактам має резистентність від 0,9 до 9,2 % у різних регіонах [31]. В Україні цефоперазон/сульбактам представлений компанією «Юрія-Фарм» під брендовою назвою Лаксерс (1000/1000 мг). Це захищений цефалоспорин III покоління, що дає впевненість у антибіотикотерапії.

Для лікування хворих на НП із тяжким перебігом і наявністю чинників ризику інфікування синьогнійною паличкою є різні схеми терапії. Призначають β-лактамі антибіотик, що діє на синьогнійну паличку, як монотерапію (цефепім 1000-2000 мг в/в що 12 годин, іміпінем 500 мг в/в що 6 годин, меропенем 500-1000 мг в/в що 8 годин, піперацилін/тіазобактам 3375 мг в/в що 4 години) чи додають до фторхінолону (ципрофлоксацин 400 мг в/в що 12 годин або левофлоксацин 750 мг внутрішньо чи в/в що 24 години). За наявності алергії на β-лактамі антибіотики (іміпінем, меропенем, піперацилін/тіазобактам) або їх непереносимості можна призначити азтреонам по 1000-2000 мг що 8 годин.

Альтернативним варіантом є терапія з використанням трьох антибактеріальних препаратів: β-лактаму проти синьогнійної палички (іміпінем, меропенем, піперацилін/тіазобактам) у поєднанні з фторхінолоном (ципрофлоксацин 400 мг в/в що 12 годин або левофлоксацин 750 мг внутрішньо чи в/в що 24 години) й аміноглікозидом (гентаміцин в/в 3-5 мг/кг з інтервалом 24 години, або тобраміцин 5 мг/кг з інтервалом 24 години, або амікацин 15 мг/кг з інтервалом 24 години) [11].

Ефективність антибактеріальної терапії препаратом першого ряду слід оцінювати через 48 годин від початку лікування. Основні критерії ефективності терапії: зменшення проявів інтоксикації та зниження температури тіла,

відсутність ознак дихальної недостатності, покращення клінічного аналізу крові (кількість лейкоцитів, швидкість осідання еритроцитів). За наявності позитивної динаміки наведених показників продовжують антибактеріальну терапію. Якщо в пацієнта зберігаються висока температура й інтоксикація або симптоматика прогресує, то лікування варто вважати неефективним, антибактеріальний препарат слід замінити на антибіотик другого ряду.

Хоча 30-денна смертність госпіталізованих пацієнтів із ПП за останнє десятиліття знизилася [12], смертність унаслідок тяжкої ПП залишається непринятно високою. Два великі одноцентрове [11] і багатоцентрове [13] обсерваційні дослідження, проведені нещодавно в Іспанії та США, підтвердили таке зростання смертності. Загальна смертність через тяжку ПП була на 20 % вищою, за розвитку септичного шоку – на 22 %, у разі застосування інвазивної ШВЛ – на 25 %, за умови того й іншого – на 30 %. Окрім того, тяжка ПП є однією з найчастіших причин гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), що реєструється приблизно в 3 % пацієнтів, госпіталізованих із пневмоковою тяжкою ПП [14].

Що стосується мікробіологічних чинників тяжкої ПП, то в кількох дослідженнях безпосередньо повідомлялося про етіологію. У 2019 р. велике одноцентрове обсерваційне дослідження показало, що *S. pneumoniae*, *S. aureus*, віруси та *Legionella spp.* є найчастішими збудниками [11]. Однак інші, так звані неосновні збудники, як-от *P. aeruginosa* й *Enterobacterales*, спричиняють змінну частоту випадків. Поширеність останніх збудників залежать від чинників ризику, присутніх у пацієнтів, а отже, від популяції кожної лікарні. Полімікробні інфекції частіше спостерігалися у хворих на ШВЛ (24 проти 14 %). Останніми роками клінічне використання швидких молекулярних методів продемонструвало, що віруси, як-от грип, респіраторно-синцитіальний вірус і коронавірус (SARS-CoV-2), можливо, є вихідною причиною тяжкої ПП поряд зі змішаними вірусно-бактеріальними інфекціями *S. pneumoniae* та *S. aureus* (20-30 %) [15].

Основними збудниками НП тяжкого перебігу, яка загрожує життю пацієнта та є показанням для госпіталізації до ВІТ, є *S. pneumoniae* (21-22 % випадків), *Legionella spp.* (5,5-17,8 %), *H. influenzae* (3,8-5,3 %), *S. aureus* (7,0-8,7 %), грамнегативні ентеробактерії (1,6-8,6 %), *M. pneumoniae* (2,0-2,7 %) та віруси (4,0-29,7 %). За наявності в таких пацієнтів специфічних чинників ризику, наприклад бронхоектазів, серед потенційних збудників може бути *P. aeruginosa* [7, 16]. Останнім часом у позалікарняному середовищі відзначають поширення MRSA, який дістав назву «позалікарняний MRSA». Його відмінність полягає в тому, що він продукує лейкоцидин Пантона-Валентайна – екзотоксин, який руйнує лейкоцити та є важливим чинником вірулентності стафілококів. Окрім того, спостерігається висока поширеність мікст-інфекцій: частота виділення ≥ 2 збудників у госпіталізованих імунокомпетентних пацієнтів із ПП становить від 6 до 26 %. Однак у 50-60 % хворих етіологія ПП із тяжким перебігом залишається невстановленою [17].

Найбільшою перевагою мультиплексного ПЛР-тестування є можливість швидко підібрати протимікробні

препарати для непередбачених стійких до антибіотиків патогенів [18]. Недоліками методу є його вартість і можливість неадекватної ескалації антибіотиків на підставі хибнопозитивного результату [19].

Усі пацієнти емпірично починають комбіновану терапію β-лактамами (наприклад, цефтріаксоном, цефотаксимом або еквівалентом амоксициліну) з фторхінолонами або макролідами відповідно до кількох клінічних рекомендацій щодо тяжкої ПП [21]. Найвагомим аргументом на користь використання мультиплексного ПЛР-тесту є призначення або розгляд нестандартних антибіотиків для лікування тяжкої ПП.

Своєчасний початок відповідної протимікробної терапії є наріжним каменем початкового лікування тяжких інфекцій. Нездатність розпочати відповідну емпіричну терапію в пацієнтів із сепсисом і септичним шоком була пов'язана зі значним збільшенням захворюваності та смертності [26, 28].

Відсутні дані (рандомізовані або нерандомізовані) щодо тяжкої ПП і підозри на аспіраційну пневмонію, які порівнювали би стандартну терапію та специфічну, націлену на анаеробні бактерії. Рекомендується використовувати препарати з антианаеробною активністю (ампіцилін/сульбактам, амоксицилін/клавуланат, моксифлоксацин) [27]. За наявними даними, специфічна антианаеробна терапія не потрібна при аспіраційній пневмонії будь-якого ступеня тяжкості [28].

Моксифлоксацин, фторхінолон IV покоління, часто використовується для емпіричного лікування тяжкої ПП, яка є однією з найпоширеніших інфекційних захворювань та основних причин смерті в усьому світі. Препарат має широкий спектр антибактеріальної активності та вважається ефективним проти переважної більшості збудників ПП, включаючи грампозитивні, грамнегативні й атипичні бактерії, а також *S. pneumoniae* з множинною лікарською стійкістю. Моксифлоксацин добре переноситься, і клінічні дослідження показали, що він перевершує цефтріаксон, амоксицилін / клавуланову кислоту та левофлоксацин у лікуванні ПП або настільки ж ефективний, як і цефтріаксон. Рекомендована доза моксифлоксацину становить 400 мг на добу. Корекція дози не потрібна в пацієнтів похилого віку, осіб з ожирінням, нирковою або легкою печінковою недостатністю. Крім того, через ризик подовження інтервалу QT (показник часу між початком зубця Q та кінцем зубця T в електричному циклі серця) рекомендується, щоб добова доза моксифлоксацину не перевищувала 400 мг.

Фторхінолони є протимікробними препаратами з бактерицидною активністю, яка залежить від концентрації. Для фторхінолонів фармакокінетичні/фармакодинамічні показники, які корелюють із клінічною та бактеріологічною ефективністю, – це відношення пікової концентрації лікарського засобу до його мінімальної інгібувальної концентрації (C_{max}/MIC) і відношення 24-годинної площі впливу під кривою залежності концентрації вільного лікарського засобу від часу до MIC ($fAUC_{0-24}/MIC$) [18-20]. $fAUC_{0-24}/MIC$ має найсильніший зв'язок із терапевтичною ефективністю для моксифлоксацину та кількох фторхінолонів. Однак оптимальне співвідношення C_{max}/MIC має важливе

значення як для досягнення оптимального бактерицидного ефекту при лікуванні фторхінолонами, так і для запобігання виникненню резистентності. Виявили, що $C_{max}/MIC \geq 12,2$ є прогностичним чинником сприятливого клінічного та мікробіологічного результату при лікуванні інфекцій легень, сечовивідних шляхів і м'яких тканин. Висока ймовірність терапевтичної відповіді спостерігалася при співвідношенні $fAUC_{0-24}/MIC > 34$ [29].

Нові фторхінолони, зокрема моксифлоксацин, пенетрують у тканини (м'язова тканина, підшкірна клітковина та ін.) швидко, тому рівні тканинних концентрацій, що встановлюються, часто перевершують такі в плазмі крові. Особливо високою є penetрація фторхінолонів у рідині та тканині респіраторного тракту (бронхіальний секрет, слизова оболонка бронхів, рідина, що покриває поверхню миготливого епітелію, альвеолярні макрофаги). За прийому внутрішньо 400 мг моксифлоксацину через 3 години його концентрація в альвеолярних макрофагах досягала 56,7 мг/л, у поверхневому шарі рідини, що покриває миготливий епітелій, – 20,7 мг/л, у слизовій оболонці бронхів – 5 мг/л, у плазмі крові – 3,28 мг/л, через 12 годин – 113,6; 8,4; 2,2 та 1,27 мг/л відповідно, а після 24 годин – 38,6; 3,5; 1,0 та 0,5 мг/л відповідно [29].

Монотерапія фторхінолонами виявляє добру антибактеріальну активність щодо бацил туберкульозу. Це може призвести до затримки діагностики туберкульозу в пацієнтів із ПП, у яких це захворювання було помилково діагностовано як тип бактеріальної пневмонії, а також зумовити стійкість туберкульозних бацил до фторхінолонів.

Перевірили гіпотезу про те, що монотерапія моксифлоксацином так само ефективна та безпечна, як і комбінована терапія на основі β-лактамних антибіотиків, у пацієнтів із ГРДС, спричиненим тяжкою ПП. За ГРДС, зумовленого тяжкою ПП, моно- та комбінована терапія моксифлоксацином не відрізнялися від схеми антибіотикотерапії на основі β-лактаму щодо 30-денної смертності, а тимчасове підвищення маркерів цілісності клітин печінки не мало явного клінічного ефекту. Отже, моксифлоксацин може бути безпечним та ефективним навіть у пацієнтів із тяжким ГРДС, спричиненим тяжкою ПП, при цьому забезпечуючи охоплення розширеного спектра бактерій, що її зумовлюють. Однак для конкретних рекомендацій потрібні подальші проспективні дослідження [30].

Враховуючи сучасні тренди рестриктивної інфузійної терапії при пневмонії (рекомендації відповідно до протоколу лікування коронавірусної інфекції, резолюції телемостів щодо лікування коронавірусних пневмоній), рекомендується обмежена кількість добового об'єму інфузії, щоб не провокувати набряк легень. Це часто створює певні труднощі, адже крім антибактеріального засобу пацієнту потрібно надати адекватне патогенетичне лікування (в/в парацетамол, збалансовані електролітні розчини, муколітики тощо). Максацин® від «Юрія-Фарм» – єдиний моксифлоксацин у формі концентрату, що дає змогу оптимізувати об'єм інфузійної терапії. Випускається у вигляді концентрату для приготування інфузійного розчину 20 мг/мл у флаконі 20 мл, на відміну від оригінального препарату (розчин для інфузій 400 мг у флаконі 250 мл),

що значно зменшує вартість препарату, а також водно-електролітне навантаження при призначенні інфузійної терапії в реанімаційних пацієнтів [32].

Хоча антибіотики зазвичай призначають протягом 7-10 днів, адекватна тривалість періоду введення може змінюватися залежно від бактерій-збудників, стану пацієнта, типів антибіотиків, реакції на лікування, супутніх захворювань та ускладнень пневмонії. Зазвичай антибіотики призначають щонайменше 5 днів. Щоб лікування було припинено, в пацієнта не має бути лихоманки протягом 48-72 годин і має бути одна чи кілька ознак клінічної стабільності: зниження лихоманки >24 години, частота серцевих скорочень <100 уд./хв, зниження гіпервентиляції, зменшення гіпотензії та стабільний АТ, зниження гіпоксемії, поліпшення кількості лейкоцитів. Подовженого курсу лікування (>7 днів) потребують хворі із суперінфекцією, зумовленою неферментувальними полірезистентними грамнегативними бактеріями (як-от *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*). У такому разі тривалість терапії теж має визначитися радше досягнутим клінічним ефектом (зокрема, оцінкою за шкалою CPIS <6 балів і зниженням рівня прокальцитоніну), ніж якимись загальними рекомендаціями (наприклад, 10 або 14 днів) [7].

У пацієнтів із тяжкою ПП та гострою гіпоксемічною дихальною недостатністю, які не потребують негайної інтубації, пропонується використовувати високопоточковий назальний кисень (HFNO) замість стандартного кисню [20]. Неінвазивна ШВЛ (НШВЛ) може бути варіантом у деяких пацієнтів із персистивною гіпоксемічною дихальною недостатністю, яка не потребує негайної інтубації, незалежно від HFNO.

Доведено, що НШВЛ, яка здійснюється за допомогою шолома, є ефективнішою, ніж HFNO, в зниженні дихальних зусиль (зрештою знижуючи транспульмональний тиск), особливо в пацієнтів з інтенсивними вихідними зусиллями вдиху та серйознішими порушеннями оксигенації (співвідношення $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ мм рт. ст.) [21]. За останні кілька десятиліть використання НШВЛ у пацієнтів із гострою гіпоксемічною дихальною недостатністю значно зросло. Аналіз шести рандомізованих контрольованих досліджень, що включали хворих на ПП із гострою дихальною недостатністю, оцінював використання НШВЛ у 415 пацієнтів порівняно з 399 пацієнтами, які отримували стандартну терапію (тільки кисень). Було показано явну перевагу використання НШВЛ із погляду зниження потреби ендотрахеальної інтубації. Проте рівень смертності (ВІТ, лікарня через 28 і 90 днів і через 6 місяців) не відрізнявся між пацієнтами, які отримували НШВЛ, і пацієнтами, які отримували традиційне лікування [21, 22].

В єдиному дослідженні, що порівнює HFNO з традиційною оксигенотерапією, автори оцінили ефект HFNO в 106 пацієнтів із гострою дихальною недостатністю порівняно зі 110 пацієнтами, які отримували НШВЛ, і 94 пацієнтами, які отримували стандартний кисень. HFNO показав незначну тенденцію до зменшення ендотрахеальної інтубації. Смертність у ВІТ не відрізнялася. Госпітальна та 90-денна смертність були нижчими в пацієнтів, які отримували HFNO, порівняно з пацієнтами, які отримували стандартний кисень.

Вибір НШВЛ порівняно з HFNO в пацієнтів із тяжкою ПП не очевидний на підставі наявних даних. Утім, рекомендують використання HFNO для тих пацієнтів, чия проблема насамперед пов'язана з погіршенням гіпоксемії, що проявляється зниженням співвідношення $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (як нещодавно спостерігалось під час пандемії коронавірусної хвороби) [22].

Потрібні клінічні дослідження, щоб визначити, які пацієнти з тяжкою ПП із найбільшою ймовірністю матимуть користь від лікування або НШВЛ, або HFNO з погляду запобігання інтубації та зниження смертності. Також слід вивчити застосування або НШВЛ, або HFNO в пацієнтів із тяжкою ПП із високим ризиком розвитку дихальної недостатності для запобігання інтубації. Потрібні довгострокові дослідження, що оцінюють вплив НШВЛ і HFNO на 6-місячну та 1-річну смертність, частоту повторних госпіталізацій і функціональний стан.

У COVID-стаціонарі ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС за період із 10.09.2020 по 10.05.2021 алгоритм надання допомоги при гострій дихальній недостатності передбачав покроковий підхід у виборі респіраторної терапії хворих на тяжку ПП. У разі ГРДС легкого ступеня ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 200-300 або SpO_2 80-90 % при диханні повітрям) використовували стандартну оксигенотерапію (через лицьову маску чи назальні канюлі), або НШВЛ у поєднанні з проун-позицією, або в поодиноких хворих високопоточкову оксигенацію (ГРДС помірного ступеня – $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 100-200 або SpO_2 75-80 % при диханні повітрям). У пацієнтів із гострою дихальною недостатністю внаслідок тяжкої ПП за неефективності оксигенотерапії застосовували НШВЛ у режимі CPAP 3-7-12 см вод. ст. і FiO_2 60-100 % у поєднанні з проун-позицією. У 219 хворих середнього та 100 – тяжкого ступеня проводили НШВЛ у режимі CPAP, середній час перебування на НШВЛ становив 6-9 діб. Зі 100 хворих одужали 83. У 18 хворих НШВЛ трансформувалася в інвазивну ШВЛ. Ці 18 хворих тяжкого та вкрай тяжкого ступеня перебували на інвазивній ШВЛ у середньому 10-18 годин. Із 18 хворих одужав один. Тобто з інфекційного відділення до блока реанімації було переведено всього 100 пацієнтів, з яких померли 17 (17 %).

У разі ГРДС тяжкого ступеня ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ зазвичай <100-150 мм рт. ст. або $\text{SpO}_2 < 75$ % при диханні повітрям) виконували ендотрахеальну інтубацію та починали інвазивну ШВЛ у поєднанні з проун-позицією. Міоплегію застосовували епізодично. За розвитку ГРДС контролювали інтерлейкін-6, D-димер, феритин, фібриноген, C-реактивний білок, тригліцериди, лактатдегідрогеназу до стійкого отримання тенденції до їх зниження. Застосування трансназальної зволоженої швидкої інсуфляційної вентиляції (THRIVE) O_2 зі швидкістю до 70 л/хв було обмежено великою витратою кисню. Поряд із моніторингом SpO_2 та визначенням PaO_2 використовували розрахунок модифікованого індексу оксигенації – $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$; якщо його значення було ≤ 315 , то діагностували ГРДС (у тому числі в пацієнтів без ШВЛ).

Рекомендації щодо використання прокальцитоніну слід розглядати разом із клінічною оцінкою з метою скорочення тривалості лікування антибіотиками. Це особливо актуально для пацієнтів із тяжкою ПП, що надійшли до ВІТ.

Дослідження, що вивчають прокальцитонін у разі зниження або припинення прийому антибіотиків, переважно проводяться за ПП загалом, при цьому даних про тяжку ПП мало. У кокранівському огляді щодо інфекцій нижніх дихальних шляхів повідомлялося, що використання прокальцитоніну змогло безпечно знизити кількість днів лікування антибіотиками. Смертність була нижчою в групі лікування під контролем прокальцитоніну (19,6 проти 25 %; $p=0,01$) [23]. Слід зазначити, що рівні прокальцитоніну можуть допомогти диференціювати супутні інфекції (бактеріальні) в пацієнтів із вірусною тяжкою ПП [23] або внутрішньоклітинними патогенами.

Більшість національних посібників різних країн нині рекомендують лікування осельтамівіром у разі тяжкої ПП, зумовленої грипом. Цікаво, що нові протівірусні препарати можуть виявитися ефективнішими, ніж осельтамівір. Через відсутність переконливих доказів потрібні майбутні дослідження для оцінки тривалості лікування й ефективності осельтамівіру за емпіричного його використання в разі підозри на тяжку ПП унаслідок грипу.

У пацієнтів із тяжкою ПП пропонується використовувати кортикостероїди за наявності шоку. Рекомендація не поширюється на пацієнтів із вірусною тяжкою ПП (унаслідок грипу, SARS і MERS), неконтрольованим діабетом і лікуванням кортикостероїдами з інших причин. Коли розглядається терапія кортикостероїдами, розумним варіантом є метилпреднізолон ($0,5 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ що 12 годин протягом 5 днів) [24].

В інших рандомізованих контрольованих дослідженнях [25] метааналіз показує, що кортикостероїди сприяли значному зниженню різних результатів, а саме смертності, шоку, септичного шоку, тривалості ШВЛ, числа пацієнтів на ШВЛ і частоти пізньої невдачі лікування (додатковий). У разі застосування кортикостероїдів значного збільшення частоти кишкових кровотеч немає. Була тенденція до підвищення рівня глюкози в крові при терапії кортикостероїдами.

Тяжка ПП є найчастішою причиною сепсису та септичного шоку (у тому числі згідно з діагностичними критеріями «Сепсис-3»). Установлено, що приблизно третина хворих, госпіталізованих із тяжкою ПП, відповідають критеріям сепсису. Тому в пацієнтів із тяжкою ПП варто здійснювати ретельний моніторинг гемодинаміки й у разі виникнення артеріальної гіпотензії, резистивної до волемічного навантаження (інфузійної терапії), вчасно встановлювати діагноз септичного шоку та розпочинати вазопресорну підтримку. Критеріями септичного шоку якраз і є потреба в застосуванні вазопресорів для підтримки середнього АТ ≥ 65 мм рт. ст., а також рівня лактату плазми крові ≥ 2 ммоль/л.

Вазопресор першої лінії при сепсисі – норепінефрин. Комбінація норепінефрину та добутаміну порівняно

з адреналіном не знижує смертності за септичного шоку на 28-й день. Два рандомізовані дослідження показали, що введення вазопресину при сепсисі не знижує смертності порівняно з норадреналіном. Систолічний АТ від 65-70 до 80-85 мм рт. ст. у разі септичного шоку не сприяє зниженню 28-денної смертності.

Рефрактерний шок виникає за гіпотензії, котра не відповідає на інтенсивну терапію, розвивається поліорганна недостатність і зростає потреба в інфузії норадреналіну зі швидкістю $>0,5 \text{ } \mu\text{г/кг/хв}$. Критерії й ускладнення «рефрактерності»: норадреналін у дозі $>0,5 \text{ } \mu\text{г/кг/хв}$ зумовлює летальність у 60 % хворих, у дозі $>1,0 \text{ } \mu\text{г/кг/хв}$ – у 80-90 % хворих.

Якщо при диханні повітрям порушення оксигенації помірні, зокрема $\text{SpO}_2 \geq 94-96$ % для осіб молодого та середнього віку (до 60 років), $\geq 91-93$ % для осіб похилого віку (до 75 років), 88-91 % для осіб старечого віку (понад 75 років), і задишка не виразна, то підтримку оксигенації можна розпочинати з оксигенотерапії. Якщо ж порушення оксигенації виразніші або пацієнти мають задишку чи інші симптоми дихальної недостатності, то слід розпочати респіраторну підтримку.

Далі наведено покроковий підхід у виборі респіраторної терапії. Ступінь інтервенції – залежно від тяжкості ГРДС. Респіраторна терапія в пацієнтів із сепсисом на ШВЛ неспецифічна. Синдром легкого та середнього ступенів тяжкості – застосування режимів допоміжної вентиляції (ASV). За ГРДС тяжкого ступеня використовується інвазивна ШВЛ. Дихальний об'єм у пацієнтів із ГРДС, пов'язаним із сепсисом, має становити 6 мл/кг індексу маси тіла. Верхня межа для тиску плато не має перевищувати 30 см вод. ст. Вищий РЕЕР краще, ніж низький. Використання релаксантів залишається проблемою. Пов'язаний із сепсисом ГРДС, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ мм рт. ст. – проун-позиція 16 годин на добу. Пропонується консервативна стратегія застосування рідини при ГРДС, асоційованому із сепсисом. Седацію в пацієнтів із сепсисом на ШВЛ треба звести до мінімуму для скорочення тривалості ШВЛ. Профілактика венозного тромбемболізму [7]. Оптимальну мету реанімації в разі сепсису або септичного шоку ще потрібно визначити. Важливою є нормалізація рівня лактату.

Висновки

Тяжка ПП пов'язана з високою захворюваністю та смертністю. Хоча існують європейські та неєвропейські рекомендації щодо ПП, конкретних посібників щодо тяжкої ПП немає. У міжнародних настановах ERS, ESICM, ESCMID й ALAT представлено засновані на фактичних даних клінічні рекомендації з діагностики, емпіричного лікування й антибіотикотерапії тяжкої ПП відповідно до підходу GRADE. Крім того, було виявлено наявні прогалини в знаннях і надано рекомендації для майбутніх досліджень.

Література/References

1. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect. Dis.* 2018; 18: 1191-210. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30310-4.
2. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., Anzueto A., Brozek J., Crothers K., et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200: e45-67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST10.
3. See K.C., Lau Y.H. Acute management of pneumonia in adult patients. *Singapore Med. J.* 2023 Mar; 64 (3): 209-216. doi: 10.4103/singaporemedj.smj-2022-050.
4. Khan A.S., Iqbal A., Muhammad A.A., et al. Safety and efficacy of nemonoxacin vs levofloxacin in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Cureus.* 2023 Apr 16; 15 (4): e37650. doi: 10.7759/cureus.37650.
5. Cillóniz C., Dominedò C., Torres A. Multidrug resistant gram-negative bacteria in community-acquired pneumonia. *Crit. Care.* 2019; 23: 79. doi: 10.1186/s13054-019-2371-3.
6. Mi Suk Lee, Jee Youn Oh, Cheol-In Kang. Guideline for antibiotic use in adults with community-acquired pneumonia. *Infect. Chemother.* 2018; 50 (2): 160-198. doi: 10.3947/ic.2018.50.2.160.
7. Feshchenko Yu.I., et al. Adapted evidence-based clinical guideline "Community-acquired pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antimicrobial therapy, and prevention". Kyiv: National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2019.
8. Prina E., Ranzani O.T., Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet.* 2015; 386: 1097-108. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60733-4.
9. Gil R., Webb B.J. Strategies for prediction of drug-resistant pathogens and empiric antibiotic selection in community-acquired pneumonia. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2020; 26: 249-259. doi: 10.1097/MCP.0000000000000670.
10. Martin-Loeches I., Torres A., Nagavci B. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2023. doi: 10.1007/s00134-023-07033-8.
11. Ferrer M., Traverso C., Cilloniz C., et al. Severe community-acquired pneumonia: characteristics and prognostic factors in ventilated and non-ventilated patients. *PLoS One.* 2018; 13: e0191721. doi: 10.1371/journal.pone.0191721.
12. Simonetti A.F., Garcia-Vidal C., Viasus D., et al. Declining mortality among hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016; 22 (567): e1-567.e7. doi: 10.1016/j.cmi.2016.03.0155.
13. Cavallazzi R., Furmanek S., Arnold F.W., et al. The burden of community-acquired pneumonia requiring admission to ICU in the United States. *Chest.* 2020; 158: 1008-1016. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.051.
14. Cilloniz C., Ferrer M., Liapikou A., et al. Acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients with community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2018; 51: 1702215. doi: 10.1183/13993003.02215-2017.
15. Rouzé A., Martin-Loeches I., Povoas P., et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive Care Med.* 2021; 47: 188-198. doi: 10.1007/s00134-020-06323-9.
16. Menéndez R., Cilloniz C., España P.P., et al. Neumonía adquirida en la comunidad. Normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Actualización 2020. *Arch. Bronconeumol.* 2020; 56 (1): 1-10. doi: 10.1016/j.arbres.2020.01.014.
17. Ramirez J.A., Musher D.M., Evans S.E., et al. Treatment of community-acquired pneumonia in immunocompromised adults. *Chest.* 2020; 158: 1896-1911. doi: 10.1016/j.chest.2020.05.598.
18. Jones B.E., Ying J., Stevens V., et al. Empirical anti-MRSA vs standard antibiotic therapy and risk of 30-day mortality in patients hospitalized for pneumonia. *JAMA Intern. Med.* 2020; 180: 552-560. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.7495.
19. Klein M., Bacher J., Barth S., et al. Multicenter evaluation of the Unyvero platform for testing bronchoalveolar lavage fluid. *J. Clin. Microbiol.* 2021; 59: e02497-e2520. doi: 10.1128/JCM.02497-20.
20. Schultz M.J., Roca O., Shrestha G.S. Global lessons learned from COVID-19 mass casualty incidents. *Br. J. Anaesth.* 2021; 128: e97-e100. doi: 10.1016/j.bja.2021.10.040.
21. Grieco D.L., Menga L.S., Raggi V., et al. Physiological comparison of high-flow nasal cannula and helmet noninvasive ventilation in acute hypoxemic respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201: 303-312. doi: 10.1164/rccm.201904-0841OC.
22. Martin-Loeches I., Arabi Y., Citerio G. If not now, when? A clinical perspective on the unprecedented challenges facing ICUs during the COVID-19 pandemic. *Intensive Care Med.* 2021; 47: 588-590. doi: 10.1007/s00134-021-06404-3.
23. Schuetz P., Wirz Y., Sager R., et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 10: CD007498. doi: 10.1002/14651858.CD007498.pub3.
24. VA Office of Research and Development (2020) Extended Steroid in Use in Community Acquired Pneumonia (CAP)(e) (ESCAPE). Date last updated: 8 October 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01283009>.
25. Jiang S., Liu T., Hu Y., et al. Efficacy and safety of glucocorticoids in the treatment of severe community-acquired pneumonia. *Medicine.* 2019; 98: e16239. doi: 10.1097/MD.00000000000016239.
26. Oi I., Ito I., Tanabe N., et al. Cefepime vs meropenem for moderate-to-severe pneumonia in patients at risk for aspiration: an open-label, randomized study. *J. Infect. Chemother.* 2020; 26: 181-187. doi: 10.1016/j.jiac.2019.08.005.
27. Mandell L.A., Niederman M.S. Aspiration pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380: 651-663. doi: 10.1056/NEJMr1714562.
28. Gupte T., Knack A., Cramer J.D. Mortality from aspiration pneumonia: incidence, trends, and risk factors. *Dysphagia.* 2022; 37: 1493-1500. doi: 10.1007/s00455-022-10412-w108.
29. Öbrink-Hansen K., et al. Moxifloxacin pharmacokinetic profile and efficacy evaluation in empiric treatment of community-acquired pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2015 Apr; 59 (4): 2398-404. doi: 10.1128/AAC.04659-14. Epub 2015 Feb 9.
30. Rahmel T., Asmussen S., Karlik J., Steinmann J., Adamzik M., Peters J. Moxifloxacin monotherapy versus combination therapy in patients with severe community-acquired pneumonia evoked ARDS. *BMC Anesthesiology.* 2017; 17: 78. doi: 10.1186/s12871-017-0376-5.
31. Pfaller M.A., Flamm R.K., Duncan L.R., Mendes R.E., Jones R.N., Sader H.S. Antimicrobial activity of tigecycline and cefoperazone/sulbactam tested against 18,386 Gram-negative organisms from Europe and the Asia-Pacific region (2013-2014). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* 2017; 88 (2): 177-183. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.02.020.
32. Dmytriiev D.V., Nazarchuk O.A., Babina Yu.M. The effectiveness of moxifloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia. National Pirogov Memorial University, Vinnytsia. doi: 0.31636/prmd.v4i2.1.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTORS

Черній Володимир Ілліч

Головний науковий співробітник наукового відділу малоінвазивної хірургії ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС.

Член-кореспондент НАМН України, д-р мед. наук, професор.

5, вул. Верхня, м. Київ, 01014, Україна.

ORCID id: orcid.org/0000-0002-9885-9248

Chernii Volodymyr Illich

Chief researcher of the scientific department of minimally invasive surgery, State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of the State Administration of Affairs.

Corresponding member of the NAMS of Ukraine, MD, professor.

5, Verkhnia st., Kyiv, 01014, Ukraine.

ORCID id: orcid.org/0000-0002-9885-9248

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Черній Володимир Ілліч

5, вул. Верхня, м. Київ, 01014, Україна.

E-mail: vladimircherniy3@gmail.com

DOI: 10.32902/2663-0338-2023-3-7-15