

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра внутрішніх хвороб 2

**ОСНОВИ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА
ПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ
ДИХАННЯ
МОДУЛЬ 2**

Навчальний посібник до практичних занять
з внутрішньої медицини
для студентів 5 курсу медичних факультетів

Запоріжжя
2021

УДК 616.2(075.8)

О-75

*Затверджено на засіданні Центральної методичної ради ЗДМУ
та рекомендовано для використання в освітньому процесі
протокол №3 від «23» лютого 2021 р.*

Рецензенти:

В. В. Сиволап – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії ЗДМУ;

С. Я. Доценко – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри внутрішніх хвороб ЗДМУ.

Колектив авторів:

В. А. Візір - д-р мед. наук, професор кафедри внутрішніх хвороб 2;

І. Б. Приходько - канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішніх хвороб 2;

О. В. Деміденко - канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішніх хвороб 2;

А. С. Садовов - канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішніх хвороб 2.

О-75

Основи діагностики, лікування та профілактики захворювань органів дихання. Модуль 2 : навчальний посібник до практичних занять з внутрішньої медицини для студентів 5 курсу медичних факультетів / В. А. Візір, І. Б. Приходько, О. В. Деміденко, А. С. Садовов. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2021. – 152 с.

Посібник призначений для студентів медичних закладів вищої освіти з метою допомоги у вивченні внутрішньої медицини. Містить базові питання з клінічної діагностики та лікування захворювань органів дихання, вивчення яких передбачено навчальною програмою з дисципліни «Внутрішня медицина» за спеціальностями «Медицина» та «Педіатрія».

УДК 616.2(075.8)

©Колектив авторів, 2021

©Запорізький державний медичний університет, 2021

Зміст

Тема	стор.
1. Список скорочень	4
2. Пневмонії. <i>А.С. Садовов</i>	5
3. Бронхіальна астма. <i>О.В. Деміденко</i>	79
4. Хронічне обструктивне захворювання легенів. <i>І.Б. Приходько</i>	113

Список скорочень

ВЕМ	VELOERГОМЕТРІЯ
ГКС	ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДИ
ІГКС	ІНГАЛЯЦІЙНІ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДИ
ЛН	ЛЕГЕНЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ
ОФВ ₁	ОБ'ЄМ ФОРСОВАНОГО ВИДИХУ ЗА ПЕРШУ СЕКУНДУ
ФЗД	ФУНКЦІЯ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ
ФДЕ	ФОСФОДІЕСТЕРАЗА
ФЖЄЛ	ФОРСОВАНА ЖИТТЄВА ЄМНІСТЬ ЛЕГЕНІВ
ХЛН	ХРОНІЧНА ЛЕГЕНЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ
ХОЗЛ	ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНІВ

Тема: ПНЕВМОНІЇ

Кількість навчальних годин – 3.

I. Актуальність теми.

Пневмонія і в ХХІ столітті залишається важливою медико-соціальною проблемою, що зумовлено насамперед її значною поширеністю, високими показниками інвалідизації і смертності, а також суттєвими економічними втратами внаслідок цього захворювання. В Україні в 2017 р., за даними офіційної статистики, захворюваність дорослих на пневмонію становила 384,0 випадку на 100 тис. населення, а смертність - 11,7 на 100 тис. населення, тобто померло більше 3% із тих, хто захворів на пневмонію. Однак ці показники не повною мірою відображають рівень справжньої захворюваності і смертності. Крім того, в Україні досі відсутні статистичні показники за окремими видами пневмонії, що не дає можливості проводити відповідний аналіз і порівнювати наші дані з міжнародними.

У США щорічно реєструють 5,6 млн. хворих на негоспітальну пневмонію (НП), з яких близько 1,7 млн. госпіталізують. З числа останніх безпосередньо від НП щорічно помирають близько 100 тис. осіб. Протягом року загальна кількість дорослих хворих (18 років та старше) на НП в 5 країнах Європи (Велика Британія, Франція, Італія, Німеччина, Іспанія) перевищує 3 млн. осіб. При НП найнижчу летальність (1–3%) реєструють у осіб молодого та середнього віку без супутніх захворювань. В осіб старших вікових груп за наявності супутніх захворювань (серцево-судинне захворювання, хронічне обструктивне захворювання легень, злоякісне новоутворення, алкоголізм, цукровий діабет, захворювання нирок та печінки, ожиріння та ін.), а також у випадку тяжкого перебігу НП цей показник сягає 15–30%.

Незважаючи на значні успіхи, досягнуті людством у діагностиці та лікуванні пневмонії, це захворювання продовжує розглядатися як стан, що загрожує життю хворого і є головною причиною смерті від інфекційних

хвороб. Воно також асоційоване з суттєвими соціальними і економічними збитками, яке несе суспільство в усьому світі.

II. Навчальні цілі заняття.

Мати уявлення (α -I):

- про поширеність пневмоній,
- морфологічні основи розвитку пневмоній,
- патологоанатомічну картину при пневмонії,
- фармакодинаміку основних препаратів, які використовують для лікування пневмоній

Знати (α -II):

- визначення пневмоній,
- основні етіологічні чинники,
- шляхи поширення інфекційного збудника при пневмонії,
- патогенетичні механізми прогресування захворювання,
- класифікацію пневмоній,
- особливості клінічного перебігу пневмоній,
- найбільш поширені синдроми при пневмонії,
- роль лабораторних, інструментальних методів дослідження в діагностиці захворювання,
- ускладнення і їх профілактика,
- прогноз,
- підходи до лікування і алгоритми лікування пневмоній

Уміти (α -III):

- провести клінічне обстеження хворого на пневмонію,
- виявляти клінічні симптоми пневмоній,
- встановити і обґрунтувати попередній діагноз,
- скласти план обстеження,
- провести диференційний діагноз,

- оцінити і інтерпретувати результати лабораторних і інструментальних методів обстеження,
- сформулювати і обґрунтувати клінічний діагноз,
- призначити рекомендоване лікування,
- проводити первинну та вторинну профілактику

III. Цілі розвитку особистості (виховні цілі):

Обговорити деонтологічні аспекти при роботі лікаря з хворим на пневмонію. Психологічні аспекти захворювання, роль лікаря в їх корекції. Правові аспекти і питання професійної відповідальності лікаря у визначенні тактики лікування і працездатності пацієнта.

IV. Зміст теми заняття.

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

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

Етіологія.

Збудники негоспітальної пневмонії поділяють на:

- типові (в 40-70% пневмокок, гемофільна паличка, стафілокок, клебсієла тощо);
- атипові (легіонела, мікоплазма, хламідії – внутрішньоклітинні патогени).

Спектр збудників НП має деякі відмінності у пацієнтів залежно від тяжкості перебігу захворювання, що визначає необхідне місце проведення лікування — амбулаторно чи в умовах стаціонару (терапевтичне відділення або ВІТ).

У пацієнтів з НП легкого перебігу, які не потребують госпіталізації, етіологія захворювання вивчена недостатньо через незначну кількість проведених досліджень. У 40–50% таких хворих можлива етіологічна верифікація захворювання. При посіві мокротиння найчастіше (в 9–36% випадків) виявляють *S. pneumoniae*. Однак результати серологічних досліджень свідчать про суттєве етіологічне значення *M. Pneumoniae* (у 13–37% випадків) та *C. Pneumoniae* (до 17%). У 5–10% випадків збудником НП є *H. influenzae*, у 0,4–2,8% - *Legionella spp.*, у 0,2–1,3% - грамнегативні ентеробактерії, у 10–13% - віруси.

У 20–70% хворих на НП середньотяжкого перебігу, які потребують госпіталізації у відділення терапевтичного профілю, не вдається визначити збудників захворювання. За даними мікробіологічних досліджень, домінуючим патогеном є *S. Pneumoniae* (у 11–39% випадків), рідше визначають *H. Influenzae* (у 4,0–9,5%), *Legionella spp.* (у 3,6–7,5%), *M. Catarrhalis* (у 1,2–3,1%), *S. Aureus* (у 0,8–3,8%), грамнегативні ентеробактерії (у 1,0–5,3%), *M. Pneumoniae* (у 4,1–14,6%), *C. Pneumoniae* (у 3,1–13,1%) та віруси (у 8,9–12,8%).

Основними збудниками НП тяжкого перебігу, яка загрожує життю пацієнта та є показанням до госпіталізації у ВІТ, є *S. Pneumoniae* (у 21–22% випадків), *Legionella spp.* (у 5,5–17,8%), *H. Influenzae* (у 3,8–5,3%), *S. Aureus* (у 7,0–8,7%), грамнегативні ентеробактерії (у 1,6–8,6%), *M. Pneumoniae* (у 2,0–2,7%) та віруси (у 4,0–29,7%). За наявності у таких пацієнтів специфічних факторів ризику, наприклад бронхоектазів, серед потенційних збудників може бути *P. aeruginosa*. Останнім часом у позалікарняному середовищі відмічають розповсюдження такого збудника, як метицилінрезистентний *S. Aureus* (MRSA), який отримав назву «позалікарняний MRSA» (community-acquired MRSA). Його відмінність полягає в тому, що він продукує лейкоцидин Пантона-Валентина - екзотоксин, який руйнує лейкоцити і є важливим фактором вірулентності стафілококів. Крім того, відмічена висока розповсюдженість мікст-інфекцій:

частота виділення двох і більше збудників у госпіталізованих імунокомпетентних пацієнтів із НП становить 6–26%. Однак у 50–60% хворих етіологія НП з тяжким перебігом залишається невстановленою.

Слід наголосити, що НП може бути пов'язана з новими, раніше не відомими збудниками. До них належать коронавіруси, зокрема ті, що входять до сімейства бетакоронавірусів: тяжкий гострий респіраторний синдром, (SARS), коронавірус близькосхідного респіраторного синдрому (MERS), SARS-CoV-2, раніше відомий як новий коронавірус 2019 (2019-nCoV), який спричинив, згідно з міжнародною медичною термінологією, спалах коронавірусної хвороби, що почався в грудні 2019; вірус пташиного і свинячого грипу, метапневмовірус та ін.

Основні збудники госпітальної пневмонії (ГП) – мікрофлора: синьогнійна паличка, кишкова паличка, клебсієла (паличка Фрідлендера), протей, ентеробактер, золотистий стафілокок.

Етіологія аспіраційної НП у більшості випадків полімікробна. На сьогодні встановлено провідні асоціації мікроорганізмів, де поряд з анаеробами (*Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*) провідну роль відіграють аеробні грампозитивні коки (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. viridans*) або грамнегативні мікроорганізми (*H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*) та мікроаерофільні стрептококи (*S. milleri*). Багато авторитетних авторів схиляються до того, що етіологічний спектр аспіраційної НП мало чим відрізняється від спектра збудників НП в цілому. При тяжкій аспіраційній НП, коли пацієнт тривалий час перебуває в стаціонарі та особливо на механічній вентиляції, суттєво зростає частота суперінфекції, і провідними етіологічними чинниками пневмонії стають нозокоміальні антибіотикорезистентні бактерії.

У хворих з імунодефіцитом пневмонія може бути викликана різними мікроорганізмами: грибами, бактеріями, вірусами, але найчастіше пневмоцистою або цитомегаловірусом.

Класифікація

Класифікація пневмонії, яка найбільш повно відображає особливості її перебігу та дозволяє призначити хворому етіотропну терапію, безумовно, повинна ґрунтуватися на етіологічному принципі. Саме на цьому принципі побудована класифікація пневмонії, яка наведена в МКХ-10 (табл. 1).

Таблиця 1.

Міжнародна статистична класифікація хвороб і проблем, пов'язаних зі здоров'ям, 10-го перегляду, МКХ-10

Рубрика	Нозологічна форма
J12	Вірусна пневмонія, не класифікована в інших рубриках Включено: бронхопневмонія вірусної етіології, за винятком грипозної J12.0 Аденовірусна пневмонія J12.1 Пневмонія, спричинена респіраторно-синцитіальним вірусом J12.2 Пневмонія, спричинена вірусом парагрипу J12.8 Інша вірусна пневмонія J12.9 Вірусна пневмонія, неуточнена Виключені: вроджений пневмоніт, зумовлений вірусом краснухи (P35.0) пневмонія: • аспіраційна: ○ без додаткового визначення (БДВ) (J69.0) ○ при анестезії: ▪ під час пологів і розродження (O74.0) ▪ під час вагітності (O29.0) ▪ у післяпологовий період (O89.0) ○ новонародженого (P24.9) ○ при вдиханні твердих речовин та рідин (J69) • вроджена (P23.0) • при грипі (J10.0, J11.0) • інтерстиціальна БДВ (J84.9) • жирова (J69.1)
J13	Пневмонія, спричинена <i>S. Pneumoniae</i> Виключені: спадкова пневмонія, спричинена <i>S. Pneumoniae</i> (P23.6) пневмонія, зумовлена іншими видами стрептококів (J15.3-J15.4)
J14	Пневмонія, спричинена <i>H. Influenzae</i> Виключено: вроджена пневмонія, спричинена <i>H. Influenzae</i> (P23.6)
J15	Бактеріальна пневмонія, яка не класифікована в інших рубриках Включено: бронхопневмонія бактеріальної етіології, за винятком <i>S. Pneumoniae</i> та <i>H. Influenzae</i> Виключені: хламідійна пневмонія (J16.0) вроджена пневмонія (P23) хвороба легіонерів (A48.1)

	J15.0 Пневмонія, спричинена <i>K. Pneumoniae</i> J15.1 Пневмонія, спричинена <i>Pseudomonas spp.</i> J15.2 Пневмонія, спричинена <i>Staphylococcus spp.</i> J15.3 Пневмонія, спричинена стрептококами групи В J15.4 Пневмонія, спричинена іншими стрептококами Виключено: пневмонія, спричинена: стрептококами групи В (J15.3), <i>S. Pneumoniae</i> (J13) J15.5 Пневмонія, спричинена <i>E. Coli</i> J15.6 Пневмонія, спричинена іншими аеробними грамнегативними бактеріями J15.7 Пневмонія, спричинена <i>M. Pneumoniae</i> J15.8 Інші бактеріальні пневмонії J15.9 Бактеріальна пневмонія невстановленої етіології
J16	Пневмонія, спричинена некласифікованими в інших рубриках збудниками Виключені: орнітоз (A70) пнеumoцистоз (B59) пневмонія: БДВ (J18.9) вроджена (P23) J16.0 Пневмонія, спричинена <i>Chlamydia spp.</i> J16.8 Пневмонія, спричинена іншими встановленими збудниками
J17*	Пневмонія при захворюваннях, які не класифіковані в інших рубриках
J17.0*	Пневмонія при захворюваннях бактеріальної природи, які класифіковані в інших рубриках J17.1* Пневмонія при вірусних захворюваннях, які класифіковані в інших рубриках J17.2* Пневмонія при мікозах J17.3* Пневмонія при паразитарних захворюваннях J17.8* Пневмонія при захворюваннях, які класифіковані 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 післяпологовий період (O89.0) ○ новонародженого (P24.9) ○ при вдиханні твердих речовин і рідких (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 Часткова пневмонія, неуточнена J18.2 Гіпостатична пневмонія, неуточнена J18.8 Інша пневмонія, збудник неуточнений

J18.9 Пневмонія, неуточнена

*Примітка: *Зазначена пневмонія при захворюваннях, які класифіковані в інших рубриках і не містяться в рубриці «Пневмонія».*

На жаль, встановити етіологію пневмонії навіть з використанням сучасних мікробіологічних технологій досить 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 дозволяє з досить високою ймовірністю передбачити можливого збудника захворювання.

Найбільше практичне значення має поділ пневмонії на негоспітальну (набуту поза лікувальним закладом, НП) та госпітальну (нозокоміальну, набуту в лікувальному закладі). Такий поділ не пов'язаний із тяжкістю перебігу захворювання, а єдиним критерієм розподілу є те оточення, в якому розвинулася пневмонія (табл. 2).

Таблиця 2.

Класифікація пневмонії

Негоспітальна пневмонія	Госпітальна пневмонія
1. НП у пацієнтів без виражених порушень імунітету. 2. НП у пацієнтів із вираженими порушеннями імунітету: - о а) із синдромом набутого імунодефіциту (ВІЛ/СНІД); - о б) з іншими захворюваннями/патологічними станами. 3. Негоспітальна аспіраційна пневмонія.	1. Власне госпітальна пневмонія. 2. Вентилятор-асоційована пневмонія. 3. Госпітальна пневмонія у пацієнтів із вираженими порушеннями імунітету: - о а) у реципієнтів донорських органів; - о б) у пацієнтів, що отримують цитостатичну терапію. 4. Госпітальна аспіраційна пневмонія.

Крім того, залежно від тяжкості захворювання розрізняють НП нетяжкого (легкого та середньої тяжкості) та тяжкого перебігу; тяжкість оцінюють клінічно, а також за допомогою критеріїв, наведених у шкалах CRB-65/CURB-65.

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.

Згідно з рекомендаціями IDSA/ATS (2007), які залишились без змін під час перегляду у 2019 р., слід виділяти «малі» та «великі» критерії тяжкого перебігу пневмонії (табл. 3).

Таблиця 3.

Критерії тяжкості IDSA/ATS

Для встановлення НП тяжкого ступеня необхідна наявність одного великого критерію або трьох і більше малих критеріїв	
Малі критерії ¹	Великі критерії
- Частота дихання ≥ 30/хв; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$ (наприклад $\text{SpO}_2 < 90\%$ за даними пульсоксиметрії чи $\text{PaO}_2 < 60$ мм рт.ст. при диханні повітрям); - Мультилобарна або двобічна інфільтрація, порожнини розпаду, плевральний випіт, швидке прогресування вогнищево-інфільтративних змін у легенях: збільшення розмірів інфільтрації більше ніж на 50% протягом найближчих 2 діб; - Порушення свідомості; - Уремія (залишковий азот сечовини² ≥ 20 мг/дл); - Лейкопенія³ ($< 4 \cdot 10^9/\text{л}$); - Тромбоцитопенія ($< 100 \cdot 10^{12}/\text{л}$); - Гіпотермія ($< 36^\circ\text{C}$); - Гіпотензія, що потребує інтенсивної інфузійної терапії (систоличний АТ < 90 мм рт. ст., діастолічний АТ < 60 мм рт. ст.)	- Септичний шок із потребою у вазопресорах; - Дихальна недостатність, що вимагає штучної вентиляції легень (ШВЛ).

Примітки: 1. Можливо враховувати додаткові критерії: гіпоглікемія (у пацієнтів без цукрового діабету); гіпонатріємія; метаболічний ацидоз/підвищення рівня лактату, що не пов'язані з іншими причинами; цироз; аспленія; передозування/різке припинення вживання алкоголю у залежних пацієнтів.

2. Залишковий азот сечовини = сечовина (ммоль/л)/2,14.

3. Спричинена інфекційним агентом (не хіміотерапією).

Про тяжкий перебіг пневмонії свідчить наявність у хворих не менше одного «великого» або трьох «малих» критеріїв, кожен з яких достовірно

підвищує ризик розвитку летального наслідку. У таких випадках *рекомендується невідкладна госпіталізація хворих у ВІТ.*

Для встановлення легкого перебігу НП слід використовувати критерії шкал CURB-65/CRB-65 (алгоритм оцінки ризику несприятливого наслідку та вибору місця лікування пацієнта із НП наведений у табл. 4) або рекомендації IDSA/ATS (при відсутності у пацієнта наведених критеріїв). В усіх інших випадках діагностується середньотяжка НП.

Таблиця 3

Алгоритм оцінки ризику несприятливого наслідку та вибору місця лікування пацієнта із НП (шкала CRB-65 зі змінами)

Симптоми		Бали	
		Так	Ні
Порушення свідомості (Confusion)		1	0
Частота дихання ≥ 30 за 1 хв (Respiratory rate)		1	0
Рівень систолічного артеріального тиску < 90 мм рт. ст. або діастолічного артеріального тиску ≤ 60 мм рт. ст. (Blood pressure)		1	0
Вік ≥ 65 років (65)		1	0
0 балів	Легкий перебіг (летальність 1–2%)	Амбулаторне лікування	
1–2 бали	Перебіг середньої тяжкості (летальність 8–15%)	Госпіталізація у терапевтичне відділення	
2–3 бали	Тяжкий перебіг (летальність 31%)	Госпіталізація у відділення реанімації та інтенсивної терапії	
Вік < 65 років			
3–4 бали			
Вік ≥ 65 років			

Використання критеріїв IDSA/ATS при оцінці стану хворого відразу після його доставки каретою швидкої медичної допомоги до стаціонару (у приймальне відділення) дозволяє суттєво покращити результати лікування. Так, невідкладний початок ресусцитації при наявності 3 малих критеріїв ще у приймальному відділенні достовірно знижує летальність та поліпшує ефективність відбору до госпіталізації у ВІТ та часу переведення до ВІТ.

При формулюванні діагнозу НП вказуються:

- *клінічна група хворих на НП;*
- *локалізація пневмонії (ліво-, правобічна, верхньо-, середньо-, нижньочасткова, тотальна, сегментарна тощо);*
- *тяжкість перебігу;*
- *наявність ускладнень.*
- *ступінь легеневої недостатності;*

Приклади формулювання діагнозу НП наведені в табл. 4:

Таблиця 4

Приклади формулювання діагнозу НП

Діагноз
НП, I групи, нижньої частки правої легені (S10), нетяжкого перебігу. ЛН 0.
НП, II групи, нижньої частки лівої легені (S8, S 9), нетяжкого перебігу. ЛН I ст.
НП, III групи, правобічна полісегментарна (S4, S5, S6, S7) перебіг середньої тяжкості, ускладнена парапневмонічним ексудативним плевритом. ЛН II ст.
НП, IV групи, вірусно-бактеріальна, двобічна полісегментарна, тяжкого перебігу. ЛН III ст. Грип А (H ₁ N ₁), тяжкий перебіг.
НП, IV групи, COVID -19 – асоційована, двобічна полісегментарна, тяжкого перебігу. ЛН III ст. Гостра дихальна недостатність. Гострий респіраторний дистрес-синдром I ст. гостре пошкодження нирок I ст. Коронавірусна хвороба (COVID -19), критичний перебіг. Підтверджений випадок. ПЛР РНК SARS-CoV-2 назофарингеального мазку позитивна від 12.12.2020.
НП, IV групи, вірусно-бактеріальна, двобічна полісегментарна (субтотальна), тяжкого перебігу. ЛН III ст. Гостра дихальна недостатність. Гострий респіраторний дистрес-синдром II ст. Сепсис грам-негативний (<i>Klebsiella pneumoniae</i>). Септичний шок (01.01.2021). Коронавірусна хвороба (COVID -19), критичний перебіг. Підтверджений випадок. ПЛР РНК SARS-CoV-2 мокротиння позитивна від 25.12.2020.

Патогенез.

Протиінфекційний захист нижніх дихальних шляхів здійснюється за допомогою механічних факторів (аеродинамічна фільтрація, розгалуження бронхів, надгортанник, кашель та чхання, коливальний рух війок миготливого епітелію слизової оболонки бронхів), а також механізмів неспецифічного та специфічного клітинного і гуморального імунітету. Причинами розвитку запальної реакції в респіраторних відділах легень можуть бути як зниження ефективності захисних механізмів макроорганізму, так і певна кількість мікроорганізмів та/або їх підвищена вірулентність.

Виділяють чотири шляхи інфікування, які з різною частотою зумовлюють розвиток пневмонії:

- аспірація вмісту ротоглотки;
- вдихання аерозолю, що містить мікроорганізми;
- гематогенне поширення мікроорганізмів із позалегеневого 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 проникаючих ран грудної клітки.

Аспірація вмісту ротоглотки - основний шлях інфікування респіраторних відділів легень при НП. За нормальних умов ряд мікроорганізмів, наприклад *S. pneumoniae*, можуть колонізувати ротоглотку, але нижні дихальні шляхи залишаються при цьому стерильними. Мікроаспірація вмісту ротоглотки - фізіологічний феномен, який відбувається у 40–50% 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 їх 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. В окремих випадках самостійним патогенетичним фактором може бути велика кількість мікроорганізмів або проникнення до респіраторних відділів легень навіть поодиноких високовірулентних мікроорганізмів, стійких до дії захисних механізмів макроорганізму. Інгаляція аерозолю, який містить мікроорганізми, - менш поширений механізм розвитку НП і має основне значення при інфікуванні облігатними мікроорганізмами, наприклад *Legionella spp.* Ще менше значення (за частотою виявлення) мають гематогенне (наприклад *Staphylococcus spp.*) та безпосереднє поширення збудника з вогнища інфекції.

З урахуванням наведених особливостей патогенезу НП очевидно, що її етіологія пов'язана з мікрофлорою верхніх дихальних шляхів. Серед численних видів мікроорганізмів, які колонізують верхні дихальні шляхи, тільки деякі (з підвищеною вірулентністю) здатні у разі проникнення до респіраторних відділів легень зумовлювати розвиток запальної реакції навіть при мінімальних порушеннях захисних механізмів. Залежність видового складу мікрофлори верхніх дихальних шляхів від характеру навколишнього середовища, в якому перебуває індивід, його віку та загального стану здоров'я дає можливість прогнозувати етіологію НП. Слід підкреслити, що нерідко у дорослих пацієнтів з НП відмічають змішану інфекцію (у 10–15% випадків). Так, наприклад, майже в половини хворих з пневмококовою етіологією захворювання одночасно знаходять серологічні ознаки активної мікоплазмової чи хламідійної інфекції.

Клініка

Основні клінічні синдроми:

- *інтоксикаційний* – загальна слабкість, розбитість, головні, м'язові болі, зниження апетиту, підвищена пітливість, у тяжких випадках марення;
- *синдром загальних запальних змін* – лихоманка, озноб, відчуття жару; зміни гострофазових показників крові: лейкоцитоз,

нейтрофільний зсув вліво (паличкоядерних $>10\%$), підвищення ШОЕ, збільшення рівня фібриногену, сіалових кислот, β_2 - і γ -глобулінів, поява С-реактивного білка (СРБ);

- *синдром запальних змін легеневої тканини* – кашель, харкотиння, задишка, болі в грудній клітці, посилення голосового тремтіння і бронхофонії, укорочення перкуторного тону, зміна характеру дихання (жорстке, бронхіальне, ослаблене везикулярне), поява патологічних дихальних шумів (крепітація, вологі дрібно-пухирчасті дзвінки хрипи).

Особливості клінічного перебігу деяких пневмоній

Пневмококова пневмонія. Найчастіший варіант серед пневмоній. Пневмококи I-III типу дають типову часткову пневмонію (крупозна плевропневмонія), пневмококи інших штамів викликають розвиток вогнищевої пневмонії. Характерні гострий початок, t° - 39° - 40° , поява «іржавого» харкотиння, herpes labialis, nazalis, почервоніння щоки на боці ураження, виражений плевральний біль у грудній клітці, відставання половини грудної клітки в акті дихання, клініко-рентгенологічні ознаки часткового ураження, часто виникає парапневмонічний плеврит.

Стафілококова пневмонія. Становить близько 5% пневмоній, значно частіше виникає при грипозних епідеміях, часто ускладнюється абсцедуванням, піопневмотораксом. Гострий початок, значна інтоксикація, тяжкий перебіг, лихоманка, рентгенологічно - на фоні інфільтрації множинні вогнища розпаду, можливий розвиток одиночного абсцесу.

Мікоплазмова пневмонія. Становить близько 10% всіх випадків пневмонії. Хворіють, головним чином, діти шкільного віку і дорослі в період спалахів респіраторних мікоплазмових інфекцій в осінньо-зимовий період. Характеризуються значною астенизацією, малою виразністю клініко-рентгенологічної легеневої симптоматики і тривалим розсмоктуванням пневмонічної інфільтрації (протягом 2-3 тижнів).

Легіонельозна пневмонія. Становить близько 5% усіх пневмоній. Факторами ризику є: земляні роботи, проживання біля водойм, контакт з кондиціонерами, імунодефіцитні стани. Характерні гострий початок, важкий перебіг, відносна брадикардія, ознаки позалегенового ураження (діарея, збільшення печінки, жовтуха, підвищення кількості трансаміназ, сечовий синдром, енцефалопатія, лімфопенія, різко збільшена ШОЕ (60 – 80 мм/год).

Пневмонії, викликані клебсієлою (паличка Фрідлендера), виникають, звичайно, у хворих на хронічний алкоголізм, цукровий діабет, цироз печінки, після тяжких операцій, на фоні імунодепресії. Характерні гострий початок, виражена інтоксикація, різні зсуви лабораторних гостро фазових показників, виражені рентгенологічні зміни. Особливість пневмоній – виділення з першого дня хвороби в'язкого, липучого («прилипає до піднебіння») геморагічного харкотиння із запахом пригорілого м'яса, поява ранньої деструкції тканини легень.

Вірусні пневмонії. У клінічній картині переважають прояви відповідної вірусної інфекції. Вірусна грипозна пневмонія починається гостро, токсикоз, головний біль, болі в очних яблуках, м'язах, симптоми менінгізму, кровохаркання (ураження бронхіального епітелію і приєднання васкуліту). Перебіг захворювання тяжкий, можливий летальний кінець, особливо при приєднанні бактеріальної флори, найчастіше золотистого стафілокока.

Пневмоцистна пневмонія. Викликається пневмоцистно-умовно-патогенним найпростішим, носієм якого є практично всі люди. Вона розвивається у 80% хворих на СНІД. Клінічні і рентгенологічні прояви пневмоцистної пневмонії неспецифічні.

Ускладнення:

Легеневі:

- парапневмонічний плеврит
- емпієма плеври
- абсцес і гангрена легені

- бронхообструктивний синдром
- легенева недостатність
- респіраторний дистрес-синдром – гостра дихальна недостатність, яка характеризується некардіогенним токсичним набряком легень унаслідок масивного пропотівання плазми і формених елементів крові в інтерстицій та альвеоли

Позалегеневі:

- гостре легеневе серце
- інфекційно-токсичний шок
- сепсис
- міокардит, менінгоенцефаліт
- синдром дисемінованого внутрішньосудиного згортання

Негоспітальна пневмонія

Під **НП** слід розуміти гостре захворювання, що виникло в позалікарняних умовах (або було діагностовано в перші 48 год. від моменту госпіталізації) та супроводжується симптомами інфекції нижніх дихальних шляхів (лихоманка; кашель; виділення мокротиння, можливо гнійного; біль у грудях; задишка) і рентгенологічними ознаками нових вогнищево-інфільтративних змін у легенях за відсутності очевидної діагностичної альтернативи.

Групи хворих на НП

З практичних міркувань доцільно виділяти групи хворих на НП з урахуванням наявності супутньої патології (ХОЗЛ, цукровий діабет, застійна серцева недостатність, цереброваскулярні захворювання, захворювання печінки і нирок із порушеннями їх функції, хронічний алкоголізм та ін.), попередньої антибактеріальної терапії (АБТ) (прийом системних антибіотиків протягом ≥ 2 послідовних днів за останні 3 міс) і тяжкості перебігу захворювання. Між цими групами можливі розбіжності не тільки в

етіології та розповсюдженості антибіотикорезистентних штамів мікрофлори, але і в наслідках захворювання.

При розподілі на групи враховують вибране на основі оцінки несприятливих прогностичних факторів місце лікування хворого (в амбулаторних умовах, у відділенні загального профілю або у ВІТ), наявність супутніх хронічних захворювань. Крім того, слід визначити наявність попереднього прийому антибактеріальних препаратів упродовж останніх 3 міс, що зумовлює ймовірність певних проблемних збудників НП. Останнє є найбільш актуальним для хворих, які потребують лікування у ВІТ.

З урахуванням вищенаведених даних **пропонується розподіляти усіх дорослих пацієнтів з НП на чотири групи** (табл. 5).

Таблиця 5.

Групи хворих на НП та ймовірні збудники захворювання

Група хворих	Місце лікування	Ймовірні збудники
I група - НП легкого перебігу в осіб без супутньої патології і тих, хто не приймав за останні 3 міс. Антибактеріальні препарати	Можливість лікування в амбулаторних умовах (з медичних позицій)	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> Респіраторні віруси
II група - НП легкого перебігу в осіб із супутньою патологією та/або тих, хто приймав за останні 3 міс. антибактеріальні препарати	Можливість лікування в амбулаторних умовах (з медичних позицій)	<i>S. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacterales</i> Респіраторні віруси
III група - НП середньотяжкого перебігу	Лікування в умовах терапевтичного або пульмонологічного відділення	<i>S. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacterales</i> Респіраторні віруси
IV група - НП тяжкого перебігу	Лікування в умовах ВІТ	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella spp.</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> <i>Pseudomonas spp.</i>

		Enterobacterales Респіраторні віруси
--	--	--

До **I групи** відносять хворих на НП з нетяжким перебігом, які не потребують госпіталізації, без супутньої патології та інших модифікуючих факторів. Найбільш часто збудниками НП у таких пацієнтів є *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae* (як правило, у курців) та респіраторні віруси. У 30 - 50 % пацієнтів збудника не визначають взагалі, тому проводити рутинну мікробіологічну діагностику недоцільно. Певну цінність можуть мати 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 на НП з 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 НП у цих хворих є *S. pneumoniae* (в тому числі 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 передбачити також ймовірність 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 близько у 20 % хворих цієї групи можливе виникнення потреби в госпіталізації через неефективність амбулаторного лікування та/або загострення/декомпенсації супутніх захворювань.

До **III групи** відносять хворих на НП з нетяжким перебігом, які потребують госпіталізації у терапевтичне відділення за медичними (наявність несприятливих прогностичних факторів) показаннями. У пацієнтів цієї групи розвиток НП 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 з тяжким перебігом, які потребують госпіталізації у ВІТ. Слід підкреслити, що для успішного лікування таких хворих їх треба переводити до ВІТ щонайшвидше — бажано відразу після госпіталізації, уникаючи надходження до терапевтичного (пульмонологічного) відділення. Для цього слід ретельно оцінювати симптоми та тяжкість стану за спеціальними шкалами. Спектр мікробної флори у таких пацієнтів включає *S. pneumoniae*, *Legionella spp.*, *H. influenzae*, грамнегативні ентеробактерії, *Pseudomonas spp.*, *S.aureus* та *M. pneumoniae* (досить рідко).

Діагностика НП

У загальному вигляді найбільш вагомими особливостями клінічних та рентгенологічних ознак НП можуть бути сформульовані таким чином:

1. У незначної частини хворих клінічний перебіг НП може залежати від її етіології. Однак у більшості випадків за даними аналізу клініко-рентгенологічної картини захворювання неможливо визначити ймовірну етіологію НП.
2. Такі ознаки НП, як гострий початок, лихоманка, біль в грудях та ін., можуть бути відсутніми, особливо в ослаблених хворих та в осіб похилого віку.
3. Близько у 25% хворих на НП віком старше 65 років відсутня лихоманка, а лейкоцитоз відзначають у 50–70% з них. При цьому нерідко

основними клінічними симптомами можуть бути втомлюваність, слабкість, нудота, анорексія, біль в животі, порушення свідомості, а також симптоми декомпенсації серцево-судинних захворювань.

4. Пізня діагностика та затримка із початком проведення АБТ (понад 4 год.) зумовлюють погіршення прогнозу перебігу захворювання.

5. Плевральний випіт, виникнення якого (зазвичай у невеликій кількості) не залежить від виду збудника НП, ускладнює перебіг захворювання в 10–25% випадків.

6. Утворення порожнин розпаду в легенях не є характерним для пневмококової, мікоплазмової та хламідійної пневмонії, а здебільшого свідчить на користь стафілококової інфекції, аеробних грамнегативних збудників кишкової групи та анаеробів.

7. Ретикулонодулярна інфільтрація в базальних відділах легень характерна для мікоплазмової пневмонії (однак у 20% випадків мікоплазмозна пневмонія може супроводжуватися вогнищево-зливною інфільтрацією в проекції декількох сегментів або навіть частки легені).

На жаль, при НП немає жодної специфічної ознаки або комбінації ознак, які б з упевненістю дали змогу встановити достовірний діагноз цього захворювання. Тому нерідко можлива як гіпо-, так і гіпердіагностика НП, що, безумовно, позначається на результатах лікування. Діагностичний алгоритм при підозрі на НП має включати: збір анамнезу, оцінку скарг, фізикальне обстеження, комплекс лабораторних та інструментальних досліджень, обсяг яких визначається тяжкістю перебігу НП, наявністю і характером ускладнень, супутніми захворюваннями.

Скарги хворого та анамнез захворювання

Найбільш частими скаргами хворого на НП є: лихоманка, кашель, задишка, відділення мокротиння (особливо гнійного) та біль в грудях, пов'язаний з диханням або кашлем. Пацієнти з НП часто скаржаться на немотивовану слабкість, втомлюваність, озноби, сильне потовиділення в нічний час. Виникнення та розвиток НП може починатися із симптомів

ураження верхніх дихальних шляхів (біль в горлі, нежить тощо). При тяжкій НП клінічна картина може доповнюватися розвитком септичного шоку, гострої легеневої недостатності та іншої органної дисфункції. Вираженість цих ознак залежить від стану пацієнта напочатку захворювання, тяжкості перебігу захворювання, об'єму та локалізації ураження легеневої паренхіми, віку, наявності супутніх захворювань. Весь цей симптомокомплекс не є специфічним для НП, але достатнім для встановлення попереднього клінічного діагнозу. Однак приблизно у 20% хворих об'єктивні ознаки НП можуть відрізнятися від типових або ж бути відсутніми. В осіб старших вікових груп та/або при неадекватній «іmunній» відповіді в картині захворювання при відсутності лихоманки на передній план можуть вийти сплутаність свідомості та/або загострення/декомпенсація супутніх захворювань.

Збір анамнезу, оцінка соціального стану та сімейно-побутових умов важливі для уточнення факторів ризику, асоційованих з інфікуванням конкретними збудниками НП та диференційної діагностики пневмонії з іншими захворюваннями.

Фізикальне обстеження

Типовими об'єктивними проявами НП вважають: підсилення голосового тремтіння, притуплений або тупий перкуторний звук над зоною ураженої частки легені, ослаблене та/або жорстке бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітації. Вираженість цих ознак залежить від стану пацієнта на початку захворювання, тяжкості перебігу НП, об'єму та локалізації ураження легеневої паренхіми, віку, наявності супутніх захворювань.

Лабораторна діагностика

Усім хворим на НП рекомендується загальний аналіз крові з визначенням рівня еритроцитів, гематокриту, лейкоцитів, лейкоцитарної формули та тромбоцитів. Дані клінічного аналізу крові не дозволяють визначити потенційного збудника пневмонії. Однак лейкоцитоз $>10-12 \times 10^9/\text{л}$

свідчить про високу ймовірність бактеріальної інфекції, а лейкопенія $<4 \times 10^9/\text{л}$ або лейкоцитоз $>25 \times 10^9/\text{л}$ є несприятливими прогностичними ознаками.

Результати біохімічних аналізів крові (функціональні тести печінки та нирок, глікемія та ін.) не надають якої-небудь специфічної інформації, однак, за наявності відхилень від нормальних значень, свідчать про ураження низки органів/систем, що має певне клінічне та прогностичне значення.

Останніми роками у госпіталізованих пацієнтів із метою диференційної діагностики НП від інших інфекцій нижніх дихальних шляхів та визначення тяжкості перебігу захворювання все більше уваги приділяється дослідженню сироваткового рівня С-реактивного білка (СРБ) та прокальцитоніну. Встановлено, що найвищу концентрацію СРБ спостерігають у пацієнтів із тяжким перебігом пневмококової або легіонельозної пневмонії. Як вважають експерти NICE (2014), при рівні СРБ <20 мг/л призначати АБТ недоцільно; при рівні 20–100 мг/л необхідно призначати антибіотики тільки при погіршенні стану; при рівні >100 мг/л слід обов'язково використовувати АБТ. Концентрація прокальцитоніну, за різними даними, $\geq 0,5$ нг/л свідчить про бактеріальну етіологію НП та необхідність застосування антибіотиків, а його рівень ≥ 2 нг/мл корелює з тяжким перебігом захворювання і може бути предиктором розвитку ускладнень та несприятливого наслідку.

За наявності у хворого плеврального випоту та умов для безпечного проведення плевральної пункції (візуалізація на латерограмі рідини, яка вільно переміщується, із товщиною шару >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 посів на виявлення аеробів, анаеробів та мікобактерій.

За наявності гострої дихальної недостатності із $\text{SpO}_2 < 90\%$ за даними пульсоксиметрії та в усіх випадках тяжкого перебігу НП рекомендується дослідження газів артеріальної крові з визначенням PaO_2 , PaCO_2 , рН,

бікарбонатів, лактату. Якщо визначення парціальної напруги кисню та вуглекислого газу (P_{aO_2} та P_{aCO_2}), а також SaO_2 потребують пункції артерії та використання малодоступних та вартісних у експлуатації газоаналізаторів, то SpO_2 визначається неінвазивно за допомогою пульсоксиметра. Рівень SpO_2 практично завжди збігається з таким SaO_2 і має чітку кореляцію зі значенням P_{aO_2} (за кривою дисоціації оксигемоглобіну).

При тяжкій НП показано дослідження *коагулограми* з визначенням протромбінового часу, міжнародного нормалізованого відношення, активованого часткового тромбінового часу.

Мікробіологічне (бактеріологічне та вірусологічне) дослідження при НП спрямоване на ідентифікацію збудника захворювання в матеріалі, отриманому з вогнища інфекції. Матеріал для дослідження необхідно забирати до початку антимікробної терапії. Проте, незважаючи на труднощі, пов'язані з проведенням мікробіологічного дослідження у повному обсязі, необхідність виконання такого дослідження не повинна призводити до зволікання з призначенням антимікробної терапії.

Стандартними бактеріологічними методами дослідження є бактеріоскопія пофарбованих за Грамом мазків мокротиння та посів мокротиння, отриманого при глибокому відкашлюванні. Високу діагностичну цінність має матеріал, одержаний під час проведення бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ) та бронхоскопії з використанням «захищених» щіток. Водночас матеріал, отриманий при транстрахеальній аспірації, має нижчу діагностичну цінність, а мазки з інтубаційних трубок, зівів і трахеостоми взагалі малоінформативні.

Під час збору та дослідження мокротиння слід дотримуватися таких правил:

- мокротиння необхідно збирати до початку АБТ, краще вранці до їди, 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 мокротиння в контейнерах не має перевищувати 1–2 год при кімнатній температурі.

Перед початком мікробіологічного дослідження мокротиння необхідно провести бактеріоскопію мазків, пофарбованих за Грамом. За наявності в мазку менше 25 лейкоцитів та більше 10 епітеліальних клітин в полі зору (при дослідженні не менше 8–10 полів зору при малому збільшенні) подальше дослідження недоцільне, 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 ланцетовидні диплококи - *S. pneumoniae*; скупчення грампозитивних коків у вигляді грон - *S. aureus*, грамнегативні кокобацили - *H. influenzae*) може бути орієнтиром у виборі препаратів для призначення емпіричної АБТ.

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

У пацієнтів з тяжким перебігом НП доцільним є проведення також мікробіологічного дослідження крові, яке має відповідати таким правилами:

1. Для отримання гемокультури доцільно застосовувати комерційні флакони з поживним середовищем.
2. Місце венепункції обробляти спочатку 70% етиловим спиртом, а потім 1–2% розчином йоду.

3. Після висихання антисептика з кожної вени забирати не менш 10 мл крові (оптимальне співвідношення кров/середовище повинно бути 1:5–1:10). Місця венепункції не можна торкатися після обробки антисептиком.

4. Транспортування матеріалу до лабораторії необхідно здійснювати при кімнатній температурі негайно після його отримання.

Інвазивні методи діагностики слід застосувати в разі тяжкого перебігу захворювання, неможливості отримати придатні для дослідження зразки мокротиння, за підозри на туберкульоз легень за відсутності продуктивного кашлю, за наявності «обструктивної пневмонії» на тлі бронхогенної карциноми або при аспірації сторонніх тіл в бронхи. Серед таких методів найбільш розповсюдженими є: фібробронхоскопія з БАЛ або «захищеною» браш-біопсією слизової оболонки бронха, транстрахеальна аспірація, трансторакальна біопсія та ін. Можливо використовувати спеціальні катетери, які дозволяють проводити БАЛ без фібробронхоскопа (міні-БАЛ). Застосування інвазивних методів дослідження є доцільним у хворих, які перебувають на штучній вентиляції легень (ШВЛ).

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 БАЛ концентрація потенційного збудника захворювання становить 10^4 КУО/мл і вище, а отриманого за допомогою «захищених» щіток - 10^3 КУО/мл і вище.

Для експрес-діагностики бактеріальних та вірусних збудників рекомендується використання швидких імунохроматографічних тестів та полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). На сьогодні існують імунохроматографічні тести для ідентифікації антигенів таких збудників, як

L. Pneumophila (1-й серотип) та *S. Pneumoniae* в сечі, вірусів грипу А і В, аденовірусу та риносинцитіального вірусу в змивах з носоглотки. Згідно з даними епідеміологічних досліджень частка *L. Pneumophila* серогрупи І становить 80–95% всіх випадків негоспітального легіонельозу. Чутливість тесту варіює від 70 до 90%, а специфічність сягає 99%. Однак доцільність рутинного використання цього експрес-тесту у госпіталізованих хворих на НП поки залишається не визначеною. Показанням до його застосування може бути тяжкий перебіг захворювання, відомі фактори ризику легіонельозної пневмонії (наприклад недавня мандрівка), неефективність стартової АБТ β -лактамами антибіотиками за умови їх адекватного вибору. Слід мати на увазі, що негативний результат тесту не виключає діагнозу легіонельозної пневмонії, оскільки він не валідований для виявлення *L. Pneumophila* інших серогруп і легіонел інших видів.

Пневмококовий експрес-тест продемонстрував прийнятну чутливість (50–80%) і досить високу специфічність (більше 90%) при НП у дорослих. Його використання найбільш перспективне при неможливості отримання якісного зразка мокротиння у пацієнтів, які вже застосовували системну АБТ, оскільки попередній прийом антибіотиків суттєво знижує інформативність культурального дослідження.

Для встановлення етіології НП останнім часом застосовується класична або звичайна ПЛР, ПЛР зі зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР), мультиплексна ПЛР на 19 вірусних та 7 бактеріальних патогенів, ПЛР з детекцією продукту ампліфікації в реальному часі. Цей метод є перспективним для виявлення таких збудників, як *M. Pneumoniae* і *S. pneumoniae*, а також респіраторних вірусів, в тому числі вірусу грипу А (H1N1–Каліфорнія), SARS-CoV-2 тощо.

Діагноз НП є **визначеним** за наявності у хворого рентгенологічно підтвердженої вогнищевої інфільтрації легеневої тканини та не менше 2 клінічних ознак із нижченаведених:

- гострий початок захворювання з температурою тіла вище 38°C;

- кашель з виділенням мокротиння;
- фізикальні ознаки (притуплений або тупий перкуторний звук, ослаблене або жорстке бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітації);
- лейкоцитоз (більш $10 \times 10^9/\text{л}$) та/або паличкоядерний зсув (більш 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 відзначити, що за такої ситуації діагноз НП отримує рентгенологічне підтвердження лише в 22 % випадків.

Припущення про наявність НП **малоймовірно** 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.

Диференційна діагностика НП

НП диференціюють більш ніж зі 100 захворюваннями інфекційної та неінфекційної природи, серед яких: інфільтративний туберкульоз легень, злоякісні новоутворення та метастази в легенеvu паренхіму, тромбоемболія легеневої артерії, загострення ХОЗЛ і бронхіальної астми, декомпенсація хронічної серцевої недостатності, лікарські ураження легень, васкуліти та ін. (табл. 6).

Таблиця 6.

Неінфекційні причини вогнищево-інфільтративних змін у легенях

Новоутворення:

- Первинний рак легені (особливо так звана пневмонічна форма бронхоальвеолярного раку)
- Ендобронхіальні метастази
- Аденома бронха

• Лімфома
Тромбоемболія легеневої артерії та інфаркт легені
Імунопатологічні захворювання: • Системні васкуліти • Вовчаковий пневмоніт • Алергічний бронхолегеневий аспергільоз • Облітеруючий бронхіоліт з пневмонією, що зорганізується • Ідіопатичний легеневий фіброз • Еозинофільна пневмонія • Бронхоцентричний гранулематоз
Інші захворювання/патологічні стани: • Застійна серцева недостатність • Медикаментозна (токсична) пневмопатія • Аспірація стороннього тіла • Саркоїдоз • Легеневий альвеолярний протеїноз • Ліпоїдна пневмонія • Круглястий ателектаз

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

Госпітальна пневмонія (ГП) - захворювання, що характеризується появою на рентгенограмі нових вогнищево-інфільтративних змін в 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 знаходилися в інкубаційному періоді на момент надходження хворого до стаціонару.

Класифікація ГП

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

- **рання ГП** - виникає протягом перших 5 днів з моменту госпіталізації і зумовлена збудниками, які були у хворого ще до надходження до стаціонару, - *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, метициліночутливий *S.aureus* (далі - 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 ГП** - розвивається не раніше 6 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* (далі - MRSA). Така ГП характеризується менш сприятливим прогнозом.

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

Діагностика ГП

Незважаючи на відомі обмеження, клінічне обстеження залишається "відправною точкою" діагностики ГП, а дані інших методів (у тому числі й інвазивних) лише інтерпретують з урахуванням клінічної картини ГП. Для 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.

В зв'язку з цим до числа формалізованих **діагностичних критеріїв ГП** відносять:

- появу на рентгенограмі нових вогнищево-інфільтративних змін у легенях

- дві з приведених нижче ознак:

- 1) температура тіла вище $> 38,3^{\circ} \text{C}$;
- 2) бронхіальна гіперсекреція;
- 3) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (FiO_2 - фракція кисню у повітрі, що видихається, %) менше 240;
- 4) кашель, тахіпное, локальна крепітація, вологі хрипи, бронхіальне дихання;
- 5) кількість лейкоцитів у крові менше $4,0 \times 10^9/\text{л}$ чи більше $12,0 \times 10^9/\text{л}$, паличкоядерний зсув більше 10 %;
- 6) гнійне мокротиння / бронхіальний секрет (більше 25 поліморфноядерних лейкоцитів в полі зору при мікроскопії з малим збільшенням, $\times 100$).

Лікування

Антибактеріальна терапія НП

Лікування пацієнтів на НП включає призначення антимікробних препаратів, адекватну респіраторну підтримку, застосування за показаннями неантибактеріальних лікарських засобів та профілактику ускладнень. Крім того, важливим є своєчасне виявлення та лікування декомпенсації/загострення супутніх захворювань. Оскільки НП є гострим інфекційним захворюванням, основу терапії хворих складають антимікробні засоби: антибактеріальні та противірусні препарати.

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 неприйнятне 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 год. і більше зумовлює значне підвищення ризику смерті таких хворих.

Антибіотики, які призначають для емпіричного лікування хворих на НП, поділяють на препарати першого ряду (препарати вибору та альтернативні препарати) і засоби другого ряду. Після встановлення діагнозу НП розпочинають лікування препаратами вибору, а за неможливості

їх призначення (відсутність, непереносимість чи використання впродовж останніх 3 міс з будь-яких причин) - альтернативними препаратами. У разі неефективності препаратів першого ряду (препаратів вибору або альтернативних препаратів) протягом 48–72 год лікування (критерії наведені далі) призначають антибіотики другого ряду.

Режими застосування антибіотиків для лікування хворих на НП наведені в табл. 7.

Таблиця 7.

Основні антимікробні засоби, які використовують у лікуванні дорослих, хворих на НП

Препарат	Шлях введення	Доза та кратність введення
Амінопеніциліни		
Амоксицилін	Всередину	0,5–1 г з інтервалом 8 год
Амоксицилін/клавуланова кислота	В/в, всередину	1,2 г з інтервалом 6–8 год 1 г з інтервалом 12 год
Ампіцилін/сульбактам	В/в, в/м	1,5–3 г з інтервалом 6–8 год
Цефалоспорины III покоління		
Цефдиторен	Всередину	0,2 г з інтервалом 12 год
Цефоперазон	В/в, в/м	1–2 г з інтервалом 8–12 год
Цефотаксим	В/в, в/м	1–2 г з інтервалом 8–12 год
Цефтріаксон	В/в, в/м	1–2 г з інтервалом 24 год
Цефтазидим	В/в, в/м	2 г з інтервалом 8 год
Цефалоспорины IV покоління		

Цефепім	В/в	2 г з інтервалом 12 год
Цефалоспорины V покоління		
Цефтаролін	В/в	0,6 г з інтервалом 12 год
Карбапенеми		
Меропенем	В/в, в/м	1 г з інтервалом 8 год або інфузія тривалістю до 2 год
Іміпенем/циластатин	В/в	0,5–1 г з інтервалом 6–8 год або інфузія тривалістю до 1 год
Ертапенем	В/в, в/м	1 г з інтервалом 24 год
Дорипенем	В/в	0,5 г (інфузія тривалістю до 4 год) з інтервалом 8 год
Монобактами		
Азтреонам	В/в, в/м	2 г з інтервалом 8 год
Аміноглікозиди		
Гентаміцин	В/в	3–5 мг/кг з інтервалом 24 год
Тобраміцин	В/в	5 мг/кг з інтервалом 24 год
Нетилміцин	В/в	4–6 мг/кг з інтервалом 24 год
Амікацин	В/в	15 мг/кг з інтервалом 24 год
Макроліди		
Азитроміцин	Всередину	0,5 г з інтервалом 24 год 0,5 г з інтервалом 24 год протягом 3 днів 2,0 г одноразово
Кларитроміцин	В/в, всередину	0,5 г з інтервалом 12 год

Фторхінолони II покоління		
Ципрофлоксацин	В/в, всередину	0,4 г з інтервалом 12 год 0,5 г з інтервалом 12 год
Фторхінолони III покоління		
Левовфлоксацин	В/в, всередину	0,5 г з інтервалом 12–24 год 0,75 г з інтервалом 24 год
Фторхінолони IV покоління		
Моксифлоксацин	В/в, всередину	0,4 г з інтервалом 24 год
Геміфлоксацин	Всередину	0,320 г з інтервалом 24 год
Гатифлоксацин	В/в, всередину	0,4 г з інтервалом 24 год
Препарати різних груп		
Доксициклін	Всередину	0,2 г з інтервалом 24 год
Ванкоміцин	В/в	1 г з інтервалом 12 год
Рифампіцин	В/в, Всередину	0,5 г з інтервалом 12 год 0,6–0,9 г з інтервалом 24 год
Лінезолід	В/в, всередину	0,6 г з інтервалом 12 год
Кліндаміцин	В/в, в/м, всередину	0,45–0,6 г з інтервалом 6–8 год

Лікування хворих на НП в амбулаторних умовах

У хворих на НП **I групи** адекватний клінічний ефект можливий при пероральному прийомі антибактеріального препарату (**монотерапія!**) (табл. 8). Враховуючи низький рівень стійкості основних збудників НП до амоксициліну, в якості засобу вибору слід використовувати цей антибіотик (**призначати ампіцилін перорально недоцільно через його низьку біодоступність**). У зв'язку із швидким та суттєвим зростанням стійкості *S. Pneumoniae* до макролідів в Україні їх призначення як препаратів вибору недоцільне. *In vitro* амоксицилін не перекриває весь спектр потенційних патогенів, проте, за даними контрольованих клінічних досліджень, достовірних відмінностей в ефективності лікування ампіциліном або макролідом чи фторхінолоном III–IV покоління не виявлено. В якості альтернативного препарату призначають один із макролідних антибіотиків або доксициклін. При неефективності амоксициліну через 48–72 год від початку лікування слід використовувати в якості препарату другого ряду

макролід або доксициклін, а якщо призначали альтернативний препарат - призначають препарат другого ряду — фторхінолон III–IV покоління.

У хворих **II групи** (табл. 8) виражений клінічний ефект також можливий у разі перорального прийому антибіотика. Однак, оскільки збільшується ймовірність етіологічної ролі грамнегативних мікроорганізмів (у тому числі тих, що мають деякі механізми розвитку резистентності до антибіотиків), як засіб вибору рекомендують захищений амінопеніцилін (амоксицилін/клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам). В якості альтернативних засобів можуть бути призначені цефалоспорин III покоління (цефдиторен) або фторхінолони III–IV покоління. При неефективності через 48–72 год від початку лікування препарату вибору (амоксицилін/клавуланова кислота) або альтернативного засобу (цефдиторен) слід використовувати фторхінолон III–IV покоління.

Таблиця 8.

АБТ хворих на НП в амбулаторних умовах

Група хворих	Можливий збудник	Препарат вибору	Альтернативний препарат
I група (НП легкого перебігу в осіб без супутньої патології і тих, хто не приймав за останні 3 міс антибактеріальні препарати)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>респіраторні віруси</i>	Пероральний прийом: амоксицилін	Пероральний прийом: макролід* АБО доксициклін
II група (НП легкого перебігу у осіб із супутньою патологією і/або тих, хто приймав за останні 3 міс антибактеріальні препарати)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. catarrhalis</i> , Родина <i>Enterobacterales</i> , <i>респіраторні віруси</i>	Пероральний прийом: амоксицилін/клавуланова кислота	Пероральний прийом: фторхінолон III–IV покоління АБО цефдиторен

ьні препарати)			
----------------	--	--	--

*Примітка. *Слід надавати перевагу найбільш дослідженим при НП макролідам із покращеними фармакокінетичними властивостями або прийнятним профілем безпеки та мінімальною частотою лікарських взаємодій (азитроміцин, кларитроміцин).*

Антибіотики для парентерального введення у хворих на НП в амбулаторних умовах не мають доведених переваг перед антибактеріальними препаратами для перорального застосування. Вони повинні використовуватися лише в поодиноких випадках (наприклад передбачуваний низький комплаєнс при прийомі пероральних препаратів, відмова чи неможливість своєчасної госпіталізації). У таких ситуаціях переважно застосовують цефтріаксон в/м.

Критерії ефективності АБТ

Оцінку ефективності АБТ препаратом першого ряду необхідно **(обов’язково!)** проводити через 48–72 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 вираженості 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, швидкість осідання еритроцитів). За наявності позитивної динаміки наведених показників призначену АБТ продовжують. Якщо у пацієнта зберігаються лихоманка та інтоксикація або симптоматика НП прогресує, виникають ускладнення, то лікування слід вважати неефективним. В цьому випадку, а також при появі небажаних лікарських реакцій, що потребують відміни антибіотика, необхідно переглянути тактику лікування (призначити антибіотик другого ряду) та повторно визначити доцільність госпіталізації.

Тривалість АБТ

У пацієнтів з легким перебігом НП АБТ може бути завершена після досягнення нормалізації температури тіла та інших симптомів захворювання протягом 3–4 днів. У таких випадках тривалість лікування становить, як правило, 5–7 днів. У разі отримання клінічних або епідеміологічних даних, які свідчать про мікоплазмову або хламідійну етіологію НП, тривалість АБТ становить у середньому 10–14 днів. Якщо позитивний ефект лікування досягнуто у ці терміни, заміна антибіотика недоцільна.

При легкому перебігу захворювання є можливість застосування коротких курсів (3–5 днів) деяких антибіотиків (азитроміцин, «респіраторні» фторхінолони). Водночас слід відмітити, що короткий курс АБТ доцільно застосовувати тільки у пацієнтів із неускладненим перебігом НП. Короткі курси можуть бути недостатньо ефективними у пацієнтів похилого віку, з хронічними супутніми захворюваннями, при повільній клінічній відповіді на лікування, а також у випадках НП, спричиненої такими збудниками, як *S. Aureus* та *P. aeruginosa*.

Критерії достатності АБТ хворих на НП

АБТ може бути припинена за наявності таких ознак:

- температура тіла нижче 37,3 °С;
- відсутність симптомів інтоксикації;
- відсутність ознак дихальної недостатності (частота дихання <20/хв);
- відсутність гнійного мокротиння;
- кількість лейкоцитів в крові <10х10⁹/л, нейтрофільних гранулоцитів — <80%, юних форм — <6%;
- відсутність негативної динаміки за даними рентгенологічного дослідження.

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

Рентгенологічна динаміка повільніша, ніж клінічна, тому дані контрольного рентгенологічного дослідження легень не можуть бути

беззаперечним критерієм для визначення тривалості АБТ. Лише у 60% пацієнтів віком до 50 років із НП без супутніх захворювань зворотний розвиток рентгеноморфологічних змін у легенях відбувається впродовж перших 4 тиж. Однак у разі тривалої клінічної, лабораторної та рентгенологічної симптоматики НП потрібно проводити диференційну діагностику з такими захворюваннями, як емпієма плеври, рак легені, туберкульоз, застійна серцева недостатність тощо.

Лікування хворих на НП в умовах стаціонару

На сьогодні доведено, що проведення рентгенографії ОГП протягом 4 год з моменту госпіталізації, оцінки оксигенації та її корекції, а також оцінки тяжкості перебігу за шкалою CURB/CRB-65 і невідкладне та цілеспрямоване введення антибіотиків відповідно до тяжкості стану пацієнта протягом перших 4 год з часу госпіталізації зумовлюють поліпшення результатів лікування хворих на НП (передусім тяжкого перебігу).

Хворим **I та II груп**, які госпіталізовані за соціальних обставин, призначають відповідну пероральну антибактеріальну терапію (табл.8).

Госпіталізованим у терапевтичне відділення хворим III групи необхідно призначати комбіновану антибіотикотерапію з парентеральним введенням переважно захищеного амінопеніциліну (амоксицилін/клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам) або цефалоспорино III покоління (цефотаксим, цефтріаксон) у поєднанні з макролідом. За відсутності порушень всмоктування в травному тракті макролід призначають перорально. За неможливості прийому хворим препарат вибору або відсутності ефекту при лікуванні препаратами вибору, що може бути пов'язано з тим, що етіопатогенами НП можуть бути грамнегативні ентеробактерії, які продукують β -лактамази розширеного спектра дії, на другому етапі антибіотикотерапію слід продовжити фторхінолоном III–IV покоління (монотерапія) або ж поєднанням карбапенему (ертапенем) із макролідом (*per os*) чи цефалоспорино V покоління (цефтаролін) із макролідом (*per os*).

Для лікування хворих IV групи, які не мають факторів ризику інфікування *P. aeruginosa*, рекомендують в/в вводити захищений амінопеніцилін (амоксцилін/клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам) або цефалоспорин III покоління (цефотаксим, цефтріаксон), або карбапенем (ертапенем), або цефалоспорин V покоління (цефтаролін) у поєднанні з макролідом. В якості альтернативної терапії пропонують комбінацію фторхінолону III–IV покоління з β -лактамом (ертапенем, цефтаролін та ін.) (табл. 9).

Таблиця 9.

Група хворих	Можливий збудник	Препарат вибору	Альтернативний препарат
III група (госпіталізовані у терапевтичне відділення з середньотяжким перебігом НП)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , атипові збудники, грамнегативні ентеробактерії, респіраторні віруси	Парентеральне застосування (в/м, в/в): амінопеніцилін (переважно захищений) + макролід (<i>per os</i>) або цефалоспорин III покоління + макролід (<i>per os</i>)	В/в застосування: фторхінолон III–IV покоління або карбапенем (неактивний щодо синьогнійної палички — ертапенем) + макролід (<i>per os</i>), АБО цефалоспорин V покоління (цефтаролін) + макролід (<i>per os</i>)
IV група (госпіталізовані у ВІТ 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> , респіраторні віруси, полімікробні асоціації	При відсутності факторів ризику інфікування <i>P. aeruginosa</i> - в/в застосування: захищений амінопеніцилін + макролід або цефалоспорин III покоління + макролід, або ертапенем + макролід, або цефалоспорин V покоління (цефтаролін) +	В/в застосування: фторхінолон III–IV покоління + β -лактам

		макролід	
		При наявності факторів ризику інфікування <i>P. aeruginosa</i> - в/в застосування: цефалоспорин III–IV покоління (активний щодо синьогнійної палички) + аміноглікозид АБО ципрофлоксацин (левофлоксацин)	В/в застосування: карбапенем (іміпенем або меропенем або дорипенем) + аміноглікозид АБО ципрофлоксацин (левофлоксацин)

Для лікування хворих IV групи з наявністю факторів ризику інфікування *P. aeruginosa* необхідно призначати в/в: антипсевдомонадний цефалоспорин III–IV покоління (цефтазидим, цефоперазон/сульбактам, цефепім) у поєднанні з аміноглікозидом чи ципрофлоксацином або левофлоксацином (див. табл.9). Як альтернативну терапію у найбільш тяжкого контингенту пропонують карбапенем (іміпенем або меропенем, або дорипенем) у поєднанні з аміноглікозидом або ципрофлоксацином (левофлоксацином).

При легіонельозній пневмонії ефективно поєднання макроліду з рифампіцином, а альтернативною терапією є фторхінолон III–IV покоління. **Хворим IV групи слід невідкладно призначити АБТ**, оскільки відстрочування призначення антибіотика більше ніж на 4 год достовірно підвищує ризик смерті таких пацієнтів. Якщо у хворого розвинувся септичний шок, то антибіотик слід призначити протягом 1 год з моменту надходження в стаціонар.

Критерії ефективності АБТ

Оцінку ефективності АБТ 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 АБТ продовжують. Якщо у пацієнта зберігаються висока лихоманка та інтоксикація або симптоматика

прогресує, то лікування слід вважати неефективним і необхідно провести корекцію терапії.

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

Тривалість АБТ

У пацієнтів з середньотяжким перебігом НП АБТ може бути завершена після досягнення стійкої нормалізації температури тіла протягом 2–3 днів. У таких випадках тривалість лікування становить, як правило, 7–10 днів. За умови вдалого вибору антибіотика та отримання клінічного ефекту протягом 48–72 год на сьогодні існує чітка тенденція до скорочення емпіричної антибіотикотерапії. У хворих на НП з тяжким перебігом та невстановленою етіологією тривалість антибіотикотерапії становить 10 днів. У ці терміни зазвичай лейкоцитоз зникає.

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

При лікуванні хворих на НП стафілококової етіології або зумовлену грамнегативними ентеробактеріями чи синьогнійною паличкою рекомендують проведення більш тривалої АБТ - 7–10, а іноді до 14 днів (за наявності бактеріємії або приєднанні нового збудника - суперінфекції). За наявності даних про легіонельозну етіологію захворювання - 7–14 днів. Проте за ускладненого перебігу НП, наявності позалегеневих вогнищ інфекції та повільної відповіді на лікування термін введення антибіотиків визначають індивідуально.

Продовження АБТ 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, а, ймовірно, проявом постінфекційної астеної хворого.

Рентгенологічна динаміка повільніша, ніж клінічна, тому дані контрольної рентгенографії легень не можуть бути беззаперечним критерієм для встановлення тривалості АБТ. Лише у кожного 4-го пацієнта старшого віку, за наявності супутніх захворювань та ускладненого перебігу НП (вторинна бактеріємія), повне розсмоктування пневмонічної інфільтрації спостерігається впродовж 1-го місяця.

У пацієнтів із ранньою (адекватною) клінічною відповіддю на призначену АБТ можлива заміна парентерального введення антибіотиків на пероральний прийом (ступенева терапія) з подальшою випискою зі стаціонару.

Пацієнтів з відсутністю адекватної клінічної відповіді на лікування протягом перших 3 днів після госпіталізації або з раннім швидким погіршенням клінічного перебігу захворювання впродовж 24–48 год від початку лікування необхідно додатково обстежити та провести корекцію лікування.

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

Ступенева АБТ

Ступенева (ступінчаста) АБТ передбачає двоетапне застосування антибіотиків: на початку лікування парентеральне введення препаратів з наступним переходом на пероральний прийом відразу після стабілізації клінічного стану пацієнта. Перевагами ступеневої терапії є зменшення тривалості парентерального введення антибіотиків, що забезпечує значне зниження вартості лікування та скорочення терміну перебування пацієнта в стаціонарі при збереженні високої клінічної ефективності. Перехід із парентерального на пероральний прийом антибіотика слід застосовувати за умови стабілізації стану пацієнта:

- відсутність лихоманки ($<37,5^{\circ}\text{C}$) при двох вимірюваннях з інтервалом 8 год;
- зменшення вираженості задишки;
- відсутність порушення свідомості;
- позитивна динаміка інших симптомів захворювання;
- відсутність порушень всмоктування в травному тракті;
- згода пацієнта на пероральний прийом антибіотика.

Як правило, можливість переходу на пероральне застосування антибіотика з'являється через 2–4 дні від початку лікування.

При проведенні ступеневої терапії перевагу надають антибактеріальним препаратам, що мають дві лікарські форми — як для парентерального введення, так і для застосування *per os* (табл. 9). Однак для прийому всередину можливе призначення антибіотиків інших груп, які мають подібні антимікробні властивості та однаковий рівень набутої резистентності. Вибраний препарат повинен мати також високу біодоступність, не взаємодіяти з іншими засобами, добре переноситися, мати тривалий період напіввиведення та оптимальну вартість курсу лікування.

Таблиця 9.

Антибактеріальні препарати, які використовують для проведення ступеневої терапії хворих на НП

Оптимальний препарат для в/в чи в/м введення	Оптимальний препарат для прийому всередину	Альтернативний препарат для прийому всередину
Фторхінолони		
Ципрофлоксацин	Ципрофлоксацин*	Фторхінолон II покоління
Левовфлоксацин	Левовфлоксацин	β -лактам + макролід
Моксифлоксацин	Моксифлоксацин	β -лактам + макролід
β—лактами		

Амоксицилін/клавуланова кислота	Амоксицилін/клавуланова кислота	Цефуроксиму аксетил
Цефтріаксон або цефотаксим	Амоксицилін/клавуланова кислота	Фторхінолон III–IV покоління або цефіксим чи цефтибутен
Цефтазидим	Цефдиторен	Фторхінолон IV покоління
Ертапенем, іміпенем, меропенем, дорипенем	Цефдиторен	Фторхінолон IV покоління
Тетрацикліни		
Доксициклін	Доксициклін	Макролід або фторхінолон III покоління
Оксазолідинони		
Лінезолід	Лінезолід	Ванкоміцин
Лінкозаміди		
Кліндаміцин	Кліндаміцин	Метронідазол + β -лактам, фторхінолон IV покоління

*Примітка. *Не рекомендують застосовувати, якщо передбачуваний збудник - S. pneumoniae.*

Антибактеріальна терапія ГП. Антибактеріальне лікування необхідно починати одразу після встановлення діагнозу. Абсолютно неприйнятне є зволікання з терміновим призначенням антибіотиків пацієнтам із тяжким перебігом захворювання через відсутність результатів бактеріоскопії і засіву мокротиння, оскільки затримка введення першої дози антибіотика на 4 год. зумовлює значне підвищення ризику смерті таких хворих.

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

Найбільш виправданим підходом до емпіричної антибіотикотерапії хворих на ГП є лікування в залежності від термінів виникнення пневмонії

("рання", "пізня") та наявності модифікуючих факторів ризику інфікування полірезистентними штамми мікроорганізмів. У хворих на "ранню" ГП без факторів ризику наявності полірезистентних штамів збудників найбільш ймовірними збудниками захворювання можуть бути *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* (MSSA), грамнегативні бактерії кишкової групи зі звичайною чутливістю до антибіотиків: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *S. marcescens*. Для лікування цих хворих використовують: цефтріаксон або фторхінолон III - IV покоління, або ампіцилін/сульбактам, або меропенем.

У хворих на "ранню" ГП з факторами ризику наявності полірезистентних штамів збудників та "пізню" ГП найбільш ймовірними збудниками захворювання можуть бути грамнегативні бактерії (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* (продуценти ESBL) *Acinetobacter spp.*, *L. pneumophila*) або грампозитивні коки резистентні до метициліну - *S. aureus* (MRSA). Для лікування цих хворих використовують: цефалоспорин з антисиньогнійною активністю (цефепім, цефтазидим) або карбапенем (іміпенем, меропенем), або захищений b-лактам (піперацилін/тазобактам) у поєднанні з фторхінолоном із антисиньогнійною активністю або аміноглікозидом (амікацин, гентаміцин, тобраміцин), а також із лінезолідом або ванкоміцином (за наявності факторів ризику MRSA чи високої частоти нозокоміальних інфекцій у даному стаціонарі).

Традиційна тривалість антибіотикотерапії хворих на ГП складає, як правило, 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*.

Патогенетична та симптоматична терапія хворих на НП

У патогенезі НП можуть виникати не тільки порушення функції легень, що проявляються задишкою та гіпоксемією, але і порушення з боку інших органів та систем. Тому патогенетична і симптоматична терапія можуть бути різноспрямованими, особливо у хворих із супутніми захворюваннями. Основним патогенетичним методом корекції гіпоксемії у хворих із середньотяжким перебігом НП є **оксигенотерапія**. Проте у пацієнтів з тяжким та вкрай тяжким перебігом НП оксигенотерапії вже може бути недостатньо, і хворі нерідко потребують респіраторної підтримки.

За тяжкого перебігу НП на фоні гіповолемії (пов'язаної з обмеженням вживання рідини) та вазодилатації (вазоплегія відбувається у відповідь на виділення бактеріями екзо- та ендотоксинів, а також цитокінів, гістаміну тощо) нерідко виникає артеріальна гіпотензія. Тяжка НП є найчастішою причиною септичного шоку, тому артеріальна гіпотензія при тяжкому перебігу НП аналогічна тій, що виникає при сепсисі та септичному шоці іншої етіології. Основним засобом патогенетичної терапії є **в/в інфузія**. З іншого боку, надмірна інфузійна терапія може сама призводити до посилення набряку легень та гіпоксемії, тому її слід проводити на фоні інгаляції кисню, а також інтенсивного клініко-лабораторного моніторингу. Останні тенденції щодо лікування пацієнтів із септичною гіпотензією полягають у більш ранньому призначенні вазопресорів у низьких та помірних дозах - уже після короткотривалої початкової рідинної ресусцитації, тому такі хворі потребують переведення до ВІТ.

У хворих на НП літнього віку з супутньою патологією серцево-судинної системи можуть виникати або посилюватися **симптоми серцевої недостатності** (як лівошлуночкової, так і правошлуночкової). У таких випадках хворий потребує більш ретельного моніторингу, іноді встановлення центрального венозного катетера і вимірювання центрального венозного тиску, а у тяжких випадках і сатурації центральної венозної крові. До вибору

методів лікування та медикаментів доцільно залучати кардіолога, а у тяжких випадках такі хворі потребують переведення до ВІТ.

У хворих літнього віку з супутньою патологією нирок на фоні гіповолемії та артеріальної гіпотензії може виникати **гостре пошкодження нирок** або посилюватися хронічна хвороба нирок. Таким хворим ранню корекцію волемічного стану спочатку слід проводити ентеральним шляхом на фоні ретельного моніторингу об'єму добового діурезу, рідинного балансу і лабораторного контролю плазмового рівня креатиніну та сечовини. У разі прогресування ниркової недостатності моніторинг діурезу слід проводити погодинно, що потребує катетеризації сечового міхура та переведення хворого до ВІТ.

У деяких хворих, знову ж таки переважно похилого та старечого віку, на фоні дегідратації відмічається **утруднення відкашлювання мокротиння**. Це може супроводжуватися бронхообструкцією і прогресуванням порушень вентиляції та газообміну. Патогенетичною терапією може бути оральна регідратація. Оскільки доказова база щодо ефективності муколітиків та засобів для відкашлювання щодо покращення результатів лікування обмежена, ці препарати не слід застосовувати рутинно, а лише за чіткими показаннями. За наявності в'язкого мокротиння, яке важко відходить, можливе **призначення муколітиків** (ацетилцистеїн, карбоцистеїн, амброксол) перорально, а також інгаляції засобів, що поліпшують в'язкість мокротиння та її відходження (гіпертонічний 3% розчин натрію хлориду, розчин гідрокарбонату натрію). За наявності бронхообструкції іноді слід використовувати **бронходилататори** в небулайзерній формі. У певній категорії пацієнтів ефективним можуть бути **постуральний дренаж** та **стимулювальна спірометрія** (періодичні глибокі вдихи).

У пацієнтів, які перебувають у ВІТ і яким проводять респіраторну підтримку (передусім через інтубаційну трубку), найбільш ефективною санації трахеобронхіального дерева досягають за допомогою **бронхоскопії**.

Оскільки в патогенезі тяжкої НП, а особливо її ускладнень (таких як ГРДС, сепсис і т.д.), значну роль відіграє **надмірна прозапальна відповідь** організму (гіперреактивна імунна відповідь), то одним із перспективних напрямків лікування завжди розглядалася протизапальна терапія. Основними препаратами для протизапальної терапії є нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) і **кортикостероїди**. Водночас НПЗЗ не отримали широкого розповсюдження (для рутинного застосування) внаслідок несприятливого профілю безпеки. При тривалому застосуванні таких препаратів, як диклофенак, кеторолак, ібупрофен, нерідко виникають ускладнення з боку травного тракту (кровотечі) та нирок, що суттєво обмежило їх використання лише показаннями жарознижувальної терапії (для лікування при надмірній гіпертермії). Використання кортикостероїдів (препаратів з глюкокортикоїдною та мінералокортикоїдною активністю) супроводжується зниженням інтенсивності прозапальної відповіді і стабілізацією гемодинаміки (приблизно у третини хворих із септичним шоком). Водночас ці препарати викликають імуносупресію, підвищують рівень глікемії, а також можуть помірно підвищувати ризик шлунково-кишкових кровотеч. Численні дослідження впливу глюкокортикоїдів продемонстрували варіабельний вплив на летальність та тривалість госпіталізації при вірусній та бактеріальній НП. Результати останніх досліджень свідчать, що при вірусній пневмонії застосування кортикостероїдів супроводжувалося збільшенням кількості ускладнень і підвищенням рівня летальності. Водночас, за даними останнього Кокрейнівського метааналізу, при застосуванні кортикостероїдів у загальній популяції хворих на НП відмічалася незначне, але статистично достовірне зниження летальності. При лікуванні когорти пацієнтів із септичним шоком (значна частина з яких була саме з тяжкою НП) призначення кортикостероїдів супроводжувалося пришвидшенням відлучення від вазопресорів і від респіраторної підтримки. В обох дослідженнях була продемонстрована і тенденція (статистично не достовірна) до помірного зниження рівня летальності.

Таким чином, незважаючи на численні дослідження кортикостероїдів і декілька зовсім недавніх їх метааналізів, питання про необхідність рутинного їх призначення при бактеріальній НП залишається контроверсійним і не до кінця визначеним. На нашу думку, доказів для їх рутинного призначення при НП середньої тяжкості недостатньо, тоді як при тяжкій НП з артеріальною гіпотензією (сепсисом та септичним шоком) у пацієнтів можна призначити так званий пробний курс. Він полягає в тому, що якщо застосування гідрокортизону в дозі 150 мг двічі на добу дозволить стабілізувати АТ чи знизити дозу (темپ інфузії) вазопресорів, то цих пацієнтів слід вважати такими, що «відповідають» на лікування. У них використання гідрокортизону можна продовжити 3–7 діб — до стабілізації стану. Якщо ж після застосування гідрокортизону в дозі 300 мг/добу стабілізації гемодинаміки не відбулося, то цих пацієнтів вважають такими, що «не відповідають» на лікування, і продовжувати застосовувати глюкокортикоїди на слід. За отримання нових даних якісних клінічних досліджень і визначення субпопуляції хворих, в яких кортикостероїди найбільш ефективні, ці рекомендації можуть бути переглянуті.

У разі тривалого перебігу захворювання рекомендують застосовувати **нутритивну підтримку** з використанням збалансованих комерційних препаратів для клінічного харчування.

Усім пацієнтам з НП слід **припинити паління**. Хворим із середньотяжким та тяжким перебігом НП слід суттєво **обмежити рухову активність**. У пацієнтів, які перебувають у стаціонарі, руховий режим полягає у сидінні та періодичній нетривалій ходьбі. З одужанням рухову активність поступово збільшують. За наявності болю в грудній порожнині доцільне **призначення традиційних знеболювальних засобів** (парацетамол). Хворим з обмеженою рухливістю для профілактики тромбоемболії можуть бути призначені низькомолекулярні гепарини.

На сьогодні у хворих на НП **відсутні докази доцільності призначення:** біогенних стимуляторів, антигістамінних препаратів, вітамінів,

імуномодуляторів (за винятком гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора та препаратів IgG для в/в введення), а також тривалого застосування НПЗЗ і ненаркотичних анальгетиків. Ефективність та безпека зазначених лікарських засобів не підтверджена результатами рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, що не дає можливості рекомендувати їх для терапії пацієнтів із НП.

НП у хворих на грип

Ускладнення при грипі можна умовно розділити на такі, що спричинені безпосередньо грипозною інфекцією, та такі, що зумовлені вторинною бактеріальною мікрофлорою. Найнебезпечнішими серед грипозних ускладнень є ураження легень. При грипі за механізмом розвитку, тяжкості перебігу та наслідків виділяють первинну грипозну пневмонію, що розвивається на 2–3-й день хвороби, і вторинну грипозно-бактеріальну пневмонію, що розвивається в кінці 1-го — початку 2-го тижня від дебюту хвороби.

Негоспітальна грипозна пневмонія (первинна)

Така пневмонія виникає в результаті патологічної дії самого вірусу на епітелій респіраторного тракту. Слід зазначити, що не всі штами вірусу грипу мають однакову здатність уражати нижні відділи дихальних шляхів. Найбільш виражену тропність до нижніх дихальних шляхів мають штами вірусу грипу А (H1N1): вони виявляють здатність уражати епітелій практично всієї дихальної системи, аж до найдрібніших бронхів та бронхіол, у той час як вірус «сезонного» грипу уражає переважно епітелій ротоглотки. Це пов'язано з подвійною специфічністю вірусу H1 як до сіалових кислот ротоглотки, так і до сіалових кислот нижніх дихальних шляхів. Тропність вірусу до сіалових кислот, що вистилають нижні дихальні шляхи, і зумовила головну його особливість - здатність спричиняти первинне ураження легень з розвитком ГРДС.

За визначенням, *ГРДС - це гостра гіпоксемічна дихальна недостатність, яку не можна пояснити серцевою недостатністю чи*

надмірним перенавантаженням рідиною, що розвивається протягом 7 днів від дії відомих клінічно визначених факторів ризику з виникненням двобічних легневих інфільтратів на рентгенограмі, що не можуть бути зумовленими випотом, колапсом частки легені або пухлинами (табл. 10). Патофізіологічною основою ГРДС дорослих є накопичення надлишку води у позасудинних просторах легень, що є наслідком неспроможності фізіологічних компенсаторних механізмів, що підтримують баланс між рідиною, яка надходить у легені, та рідиною, що їх залишає. В його основі лежить первинне ураження мікроциркуляції в легенях («криза мікроциркуляції»). Таким чином, провідним патогенетичним механізмом ГРДС є некардіогенний набряк легень внаслідок пошкодження альвеолярно-капілярної мембрани запальними субстанціями.

Клінічно ГРДС визначають як гостре ураження легень, яке призводить до поширених двобічних інфільтратів, тяжкої, погано контрольованої гіпоксемії ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$) та помітного зменшення розтяжності легень.

Таблиця 10.

Берлінські клініко-лабораторні критерії синдрому ГРДС

№ з/п	Критерій	Характеристика
1	Час	У межах одного тижня від моменту дії відомого причинного фактора
2	Рентгенографія ОГП	Двобічні легневі інфільтрати, які не можна пояснити випотом, ателектазом, пухлинами
3	Походження набряку	Дихальну недостатність не можна пояснити серцевою недостатністю чи перенавантаженням рідиною. Потребує додаткових досліджень (наприклад ехокардіографії) для виключення гідростатичного набряку, якщо факторів ризику немає
4	Порушення оксигенації	Помірної тяжкості: $200 \text{ мм рт. ст.} < \text{PaO}_2^*/\text{FiO}_2^{\#} \leq 300$ при ПТКВ ⁺ чи $\text{CPAP}^{**} \geq 5 \text{ см вод. ст.}$
		Середньої тяжкості: $100 \text{ мм рт. ст.} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ при ПТКВ

		≥ 5 см вод. ст.
		Тяжкі: $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ мм рт. ст. при ПТКВ ≥ 5 см вод. ст.

Примітки:

1. * PaO_2 - парціальний тиск кисню в артеріальній крові.
2. FiO_2 - відношення (фракція) кисню в газі, що вдихається (у десятих частках).
3. ПТКВ* - позитивний тиск в кінці видиху.
4. CPAP** - *Continuous Positive Airway Pressure* (безперервний позитивний тиск у дихальних шляхах).

Пізнє надання кваліфікованої допомоги зумовило надзвичайно високу летальність від пандемічного штаму грипу (з числа підтверджених випадків — до 10%). Однією з найважливіших особливостей первинного грипозного ураження легень є виражена невідповідність між клінічними, рентгенологічними даними і насиченням крові киснем (сатурації). Так, при незначних фізикальних даних у вигляді послаблення дихання і непостійних хрипів на рентгенограмах виявляються ознаки тотальної або субтотальної пневмонії, сатурація при цьому може бути досить низькою (нижче 90%). Ще однією особливістю перебігу цієї пневмонії є відсутність очікуваного ефекту АБТ. У багатьох випадках спостерігають відносно низьку ефективність оксигенотерапії та респіраторної підтримки, яку проводять без використання адекватного рівня ПТКВ. На результати лікування суттєво впливають своєчасність госпіталізації хворих (перші 2 доби захворювання) та можливість застосування неінвазивних методів респіраторної підтримки в режимах підтримки тиском (pressure support) та підтримки постійним потоком (high flow CPAP). При неефективності неінвазивних методів вентиляції слід невідкладно проводити інтубацію трахеї і застосовувати «легенево-протективну» ШВЛ.

Такі особливості перебігу тяжкої первинної грипозної пневмонії надали можливість деяким авторам трактувати її як пневмоніт.

Слід зазначити, що тепер більшість фахівців вважають, що пневмоніт (або пульмоніт) — це загальний термін, який відображає факт запалення легеневої паренхіми. Пневмонія (в тому числі і первинна грипозна) також є

пневмонітом із консолидацією паренхіми та наявністю внутрішньоальвеолярної ексудації. Однак більшість лікарів традиційно під терміном «пневмоніт» мають на увазі пошкодження легень неінфекційними агентами — іонізованим випромінюванням, токсичними речовинами, алергенами тощо.

Негоспітальна грипозно-бактеріальна пневмонія (вторинна)

Ця пневмонія у хворих на грип пов'язана із приєднанням бактеріальної суперінфекції. Виникає вона зазвичай наприкінці першого - на початку другого тижня та пізніше, характеризуються появою другої хвилі гарячки, посиленням кашлю, появою гнійного мокротиння, зміною лейкопенії на лейкоцитоз (як правило, помірний) та/або появою нейтрофілозу, прискоренням швидкості осідання еритроцитів, тобто є всі ознаки пневмонії, яка у структурі уражень нижніх дихальних шляхів становить більше 90% випадків.

Найбільш частими збудниками цієї пневмонії є *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*. За даними CDC, вагітні хворі на грип А (H1N1) у 2009 р. мали підвищений ризик виникнення вторинної бактеріальної пневмонії, етіологічним чинником якої була *Klebsiella spp.*, із негативними клінічними наслідками та високою летальністю (до 30%). У хворих, що перебували на ШВЛ, існує ризик виникнення вентилятор-асоційованої пневмонії, яка найчастіше при останній пандемії грипу спричинялася *Acinetobacter baumannii*, *Achromobacter xylosoxidans*, MRSA.

Найнебезпечнішою є стафілококова пневмонія, яка розвивається через 2–3 дні після дебюту перших симптомів захворювання та супроводжується розвитком гіпоксемії, підвищенням рівня лейкоцитів, кривавим мокротинням. На рентгенограмі виявляють розповсюджені легеневі інфільтрати. Пацієнти із пневмонією, спричиненою MRSA, найважче піддаються лікуванню, тому можливий летальний наслідок протягом 24 год від появи перших симптомів захворювання.

Хворих на пневмонію, спричинену *S. Pneumoniae* та *H. influenzae*, яка зазвичай розвивається через 2–3 тиж від появи перших симптомів грипу, лікують, як при звичайній НП, згідно з відповідними стандартами.

Лікування хворих на грипозну пневмонію

Хоча застосування етіотропної терапії вважається невід'ємною частиною лікування (та профілактики), питання виникнення пневмонії при грипі, вибору препарату, його дози та терміну початку лікування все ще залишаються контроверсійними.

Етіотропні протигрипозні лікарські засоби (хіміопрепарати) поділяють на дві групи:

- блокатори M_2 -каналів вірусу грипу А: амантадин, римантадин (адамантани);
- інгібітори функції нейрамінідази вірусу грипу А і В (озельтамівір, занамівір, перамівір);

Резистентність до амантадину та римантадину (адамантанів) вірусів грипу швидко розповсюджується в усьому світі з 2003–2004 рр. Протягом сезону 2005–2006 рр. CDC оголосило, що 193 (92%) із 209 штамів грипу А (H3N2), що були ізольовані від пацієнтів у 26 державах, мали зміну в амінокислоті 31 у гені *M2*, який надає стійкість до адамантанів. Наразі рівень резистентності до адамантанів залишається високим в усіх штамів грипу А (H3N2) та H1N1 2009 р., тому зараз ці препарати *не рекомендують* для противірусного лікування або хіміопрофілактики грипу. Перамівір в Україні не зареєстрований.

Найбільш ефективними препаратами щодо вірусу грипу протягом останнього десятиліття були озельтамівір і занамівір. Тільки озельтамівір можна використовувати як системний засіб у дозі 0,075 г двічі на добу протягом 5 днів. Занамівір застосовують у вигляді аерозолі місцево і передусім для екстреної профілактики. Важливо, що озельтамівір, як і інші етіотропні протигрипозні засоби, найбільш ефективний тільки в перші 2 доби

розвитку грипу, причому їх ефективність прогресивно знижується вже з перших годин виникнення недуги.

Результати останніх метааналізів понад десятка окремих рандомізованих досліджень ефективності озельтамівіру виявилися дещо контрверсійними. Так, в останньому Кокрейнівському огляді, опублікованому в 2014 р., вказано, що озельтамівір не знижує частоту госпіталізації та кількість ускладнень під час грипу. За результатами двох інших системних оглядів і метааналізів, користь від раннього призначення озельтамівіру та занамівіру у хворих із помірною тяжкістю перебігу грипу не превалює над ризиками, пов'язаними з його використанням. Водночас у хворих з тяжким перебігом грипу призначення озельтамівіру в перші 48 год з моменту виникнення симптомів супроводжується поліпшенням результатів лікування. При його застосуванні в більш пізні терміни вагомого покращення результатів не відмічається. Оскільки більшість госпіталізованих пацієнтів можна вважати такими, що мають тяжкий перебіг грипу, то тим, хто був направлений до стаціонару у перші дні захворювання, призначення озельтамівіру слід вважати доцільним.

Згідно з сучасними рекомендаціями, у хворих з тяжким перебігом грипу противірусне лікування повинно розпочатися якомога раніше (в перші 48 год захворювання), але не можна виключити його ефективність і через 48 год після дебюту захворювання. Дискутабельним також залишається питання про підвищення дози противірусних препаратів, але при найбільш тяжкому перебігу захворювання із загрозою виникнення ГРДС можливо призначати у дозі 150 мг озельтамівіру двічі на добу. Відсутність в Україні противірусних засобів з парентеральним способом введення, які б підтвердили свою ефективність та були схвалені Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів (Food and Drug Administration - FDA), США, для лікування пацієнтів із грипом, також створює певні труднощі в лікуванні, особливо в осіб у критичному стані, зі шлунковою кровотечею тощо.

За рекомендаціями CDC, вагітність не треба вважати протипоказанням до призначення протівірусних препаратів озельтамівіру та занамівіру, оскільки такі хворі належать до групи ризику розвитку тяжких ускладнень.

При виникненні ГРДС хворого слід лікувати виключно у ВІТ згідно з вимогами відповідних стандартів.

У лікуванні пацієнтів із грипозною пневмонією найважливішу роль відіграє рання верифікація діагнозу зі своєчасним призначенням інгібіторів вірусної нейрамінідази.

Неодмінним методом лікування хворих із ГРДС є проведення респіраторної підтримки в режимах штучної та допоміжної вентиляції легень з використанням помірних чи високих рівнів ПТКВ. У найтяжчих випадках застосовують екстракорпоральну мембранну оксигенацію, яка при спалаху грипу А (H1N1) 2009 р. показала найбільшу ефективність. Низка вітчизняних та іноземних авторів відмічають певну ефективність застосування стандартного людського імуноглобуліну в/в для лікування пацієнтів із тяжкими ускладненими формами грипу, у тому числі первинною грипозною пневмонією.

Застосування кортикостероїдів при грипі і грипозній пневмонії не рекомендують більшість авторів. Зокрема, відмічають підвищений ризик приєднання вторинної інфекції та порушення нервово-м'язової передачі у хворих із ГРДС при грипозній пневмонії. Окрім цього, призначення кортикостероїдів при сумнівній клінічній ефективності у таких хворих підвищує ризик розвитку пневмонії, спричиненої MRSA та *P. aeruginosa*, а також збільшує час реплікації вірусу. При супутньому призначенні кортикостероїдів пацієнтам із тяжкою вірусною пневмонією реєстрували підвищення рівня летальності. Таким чином, застосування кортикостероїдів у хворих на грип, особливо штамів H1N1, повинне бути обмежене за наявності надниркової недостатності, септичного шоку та у випадку попереднього прийому кортикостероїдів за специфічними показниками: бронхіальна астма, бронхоспазм тощо.

Терапію хворих на вторинну грипозно-бактеріальну пневмонію здійснюють відповідно до стандартів лікування пацієнтів із НП.

Пневмонія у ВІЛ-інфікованих осіб.

Бактеріальна пневмонія (БП) реєструється у ВІЛ-інфікованих пацієнтів у 150-300 разів частіше у порівнянні з неінфікованими пацієнтами. Ризик розвитку БП значно вищий у пацієнтів з низьким рівнем CD4 ($< 200/\text{мкл}$), а також у ВІЛ-інфікованих споживачів ін'єкційних наркотиків. У той же час варто зазначити, що розвиток пневмонії має гіршу прогностичну ознаку, проте не асоціюється з підвищеним ризиком смерті від ВІЛ-інфекції.

Клінічна картина та прогноз БП у ВІЛ-інфікованих та у осіб неінфікованих ВІЛ істотно не відрізняються. Проте у ВІЛ-інфікованих частіше відмічається відсутність лейкоцитозу та слабо виражена клінічна симптоматика. Іноді навпаки пневмонія набуває затяжного перебігу, що супроводжується лихоманкою, температурою вище $39,0^{\circ}\text{C}$, задишкою, великою площею ураження легеневої тканини, розвитком ускладнень у вигляді абсцедування, плевриту, легеневої кровотечі. Також пневмонії у ВІЛ-інфікованих часто притаманний атиповий перебіг, тривале розсмоктування пневмонічної інфільтрації.

Найчастішими збудниками пневмонії у ВІЛ-інфікованих є *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*. На тлі ВІЛ-інфекції частіше висіваються *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, а на пізніх стадіях, коли кількість CD4 не перевищує 100 кл/мкл також *Rhodococcus equi*.

Pseudomonas spp. та інші грам-негативні мікроорганізми часто з'являються в госпітальних умовах і є причиною розвитку ускладнень, рецидивів та затяжного перебігу. Часто виникають бактеріальні та вірусно-бактеріальні асоціації.

Клінічна картина пневмонії, спричиненої *S. Pneumoniae*, не відрізняється від такої у ВІЛ-негативних пацієнтів, за винятком частішого виявлення резистентних мікроорганізмів та бактеріємії (у 100 разів частіше, ніж серед ВІЛ-негативних пацієнтів). Пневмонія, спричинена *Haemophilus*

influenzae, зустрічається у ВІЛ-інфікованих у 100 разів частіше, ніж серед ВІЛ-негативних пацієнтів, частіше виникає при зниженні CD4 < 100 кл/мкл, розпочинається підгостро, рентгенологічно можуть виявлятися двобічні інтерстиціальні ураження, що помилково може діагностуватись як пневмоцистна пневмонія.

Діагноз пневмонії встановлюють на підставі клінічної картини (лихоманка, кашель з відходженням харкотиння, біль у грудній клітині при диханні, задишка), фізикальних даних (притуплення легеневого звуку, крепітація та/або дрібнопухирчасті вологі хрипи над ураженою площиною легень) та рентгенологічних ознак. Імуносупресія може призвести до відсутності інфільтративних або вогнищевих ознак в легенях, що за наявності інших клінічних характеристик свідчить на користь тяжкого перебігу пневмонії. Обов'язковим є мікробіологічне дослідження харкотиння (або промивних вод бронхів) з метою етіологічної діагностики пневмонії. Вибір лікарських засобів для терапії пневмонії проводиться з урахуванням чутливості виділених збудників до антимікробних засобів. У той же час до отримання результатів бактеріологічного дослідження харкотиння варто розпочинати емпіричну антибактеріальну терапію (табл. 11). При нетяжких формах БП та в амбулаторних умовах можливе призначення пероральних форм антибіотиків.

Таблиця 11

Антибактеріальні препарати для лікування нетяжких пневмоній у ВІЛ-інфікованих

Препарат	Разова доза	Частота введення	Шлях введення
Амоксицилін ¹	0,5 – 1,0 г	3 рази на добу	п/о
Амоксициліну/ клавуланат	1,2 г	3 рази на добу	в/в
Амоксициліну/ клавуланат	0,675 г	3 рази на добу	п/о
Амоксициліну/ клавуланат	1,0 г	2 рази на добу	п/о
Цефотаксим	1,0 – 2,0 г	2 рази на добу	в/м, в/в

Цефтриаксон	1,0	1– 2 рази на добу	в/м, в/в
Роваміцин ²	1,5 - 3,0 млн. МО	2 рази на добу	в/в, п/о
Азитроміцин ²	500 мг 3 доби або 500 мг 1 добу, по 250 мг з 2 по 5 добу	1 раз на добу	п/о
Ломефлоксацин ³	400 мг	1– 2 рази на добу	п/о, в/в
Гатифлоксацин ³	400 мг	1– 2 рази на добу	п/о, в/в

Примітки:

¹ – амоксицилін без клавуланової кислоти доцільно використовувати в обмежених випадках через високий ризик розвитку резистентності;

² – макроліди варто призначати у випадку, якщо вони не використовуються для профілактики

³ – недоцільно використовувати фторхінолони II покоління (ципрофлоксацин, пефлоксацин) для монотерапії через їх низьку активність у відношенні пневмококів.

У випадку розвитку тяжких пневмоній (усі випадки пневмонії у пацієнтів з кількістю CD4 < 200 кл/мкл повинні розглядатися як тяжкі) терапію потрібно проводити в умовах стаціонару. Для емпіричної терапії тяжких пневмоній використовують комбіновані схеми лікування. Найефективнішими схемами терапії є поєднання цефалоспоринів III покоління (цефтриаксон, цефотаксим) з макролідами (азитроміцин, спіраміцин) та/або фторхінолонами (моксифлоксацин, гатифлоксацин), захищених амінопеніцилінів (амоксициліну клавуланат, ампіциліну сульбактам) з фторхінолонами (моксифлоксацин, гатифлоксацин).

Тривалість антибактеріальної терапії складає в середньому 7 – 10 діб при нетяжких та 10 – 14 діб при тяжких пневмоніях.

Через наявність імуносупресії ВІЛ-інфіковані мають підвищений ризик розвитку госпітальних пневмоній (ГП) на тлі стаціонарного лікування з приводу інших захворювань. Особливостями ГП є агресивний та затяжний перебіг, недостатня відповідь на антибактеріальну терапію через високий рівень резистентності мікроорганізмів, що її викликають, у тому числі синьогнійної палички, частий розвиток ускладнень (плевритів, легеневої деструкції).

При підозрі на ГП рекомендується визначити наявність і поширеність легеневих інфільтратів, виконати посів крові для визначення гемокультури, оцінити тяжкість функціональних порушень системи дихання і потребу в оксигенотерапії. При наявності плеврального випоту необхідно провести діагностичну пункцію з лабораторним обстеженням.

У пацієнтів з ГП доцільно застосовувати комбіновану терапію. У зв'язку з частим виділенням від пацієнтів з ГП синьогнійної палички необхідно використовувати антибіотики з антипсевдомонадною активністю. У зв'язку з тим, що антисиньогнійні пеніциліни в Україні не зареєстровані, можна використовувати цефалоспорины III-IV покоління (цефтазидим, цефтриаксон, цефепім), фторхінолони III-IV покоління (цефлосаксин, моксифлоксацин, гатифлоксацин), аміноглікозиди (амікацин) та карбапенеми (іміпінем/циластатин). У випадку, якщо збудником пневмонії є метицилін-резистентний стрептокок, препаратом вибору є ванкоміцин або тейкопланін.

За умови частих рецидивів інфекцій, особливо, якщо вони спричинені пневмококами або гемофільною паличкою, доцільно проводити профілактичне лікування бісептолом, яке використовують для профілактики пневмоцистної пневмонії. Можливим є використання антипневмококової вакцини.

ВІЛ-інфікованим рекомендована вакцинація проти пневмококової інфекції, проте її ефективність при зниженні CD4+ нижче 200 кл/мкл не доведена. У зв'язку з тим, що грип нерідко ускладнюється вторинними БП, доцільно також проводити щорічне щеплення проти грипу.

Пневмоцистна пневмонія

Епідеміологічні характеристики

Збудником пневмоцистної пневмонії (ПП) є *Pneumocystis jirovecii*, повсюдно поширений мікроорганізм, віднесений до грибів, але з певними біологічними ознаками найпростіших одноклітинних. Була змінена таксономічна класифікація: термін *Pneumocystis carinii* наразі стосується мікроорганізмів, які уражають лише щурів, а термін *P. jirovecii* стосується

окремого виду, який уражає людину. Скорочення ПП дотепер використовується для позначення пневмонії, збудником якої є мікроорганізми *Pneumocystis*. Початкове інфікування *P. jirovecii*, як правило, відбувається в дитинстві; у двох третин здорових дітей наявні антитіла до *P. jirovecii* вже в 2-4 роки.

Дослідження на гризунах та ряд випадків у пацієнтів із імунodefіцитом свідчать про те, що поширення *Pneumocystis* відбувається повітряним шляхом. Захворювання, ймовірно, починається з нового інфікування або активації латентної інфекції. До широкого поширення профілактики ПП та антиретровірусної терапії (АРТ), ПП спостерігалась у від 70% до 80% пацієнтів, хворих на СНІД. При проведенні лікування ПП асоціюється із 20-40% смертністю пацієнтів із тяжкою імуносупресією. Приблизно 90% випадків ПП спостерігається у пацієнтів із кількістю CD4 Т-лімфоцитів < 200 клітин/мм³. Іншими факторами, асоційованими зі зростанням ризику ПП, є відсотковий вміст CD4 клітин $< 14\%$, наявність епізодів ПП в анамнезі, кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, рецидивна бактеріальна пневмонія, незрозуміле зниження маси тіла, високий рівень ВІЛ РНК в плазмі крові. Частота випадків ПП істотно зменшилась після широкого впровадження профілактики ПП та АРТ; поточні дані свідчать про те, що частота випадків у пацієнтів, хворих на СНІД, в країнах Західної Європи та Сполучених Штатів, становить < 1 на 100 пацієнто-років. Більшість таких випадків спостерігається у пацієнтів, які не знають про наявність ВІЛ-інфекції, або не отримують постійної медичної допомоги в зв'язку із ВІЛ, а також із тяжкою імуносупресією (кількість CD4 клітин < 100 клітин/мм³).

Клінічні прояви

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів найчастішими проявами ПП є підгостра прогресуюча задишка, лихоманка, непродуктивний кашель, відчуття дискомфорту в грудях, а інтенсивність симптомів зростає протягом днів або тижнів. Фульмінантна пневмонія характерна для пацієнтів, не інфікованих ВІЛ, спостерігається рідше. При захворюванні середнього ступеня важкості

обстеження, як правило, проводиться в стані спокою. При фізичному навантаженні можуть спостерігатись такі ознаки, як збільшення частоти дихання, тахікардія, розсіяні (целофанові) хрипи. Частою супутньою інфекцією є кандидоз слизової оболонки ротової порожнини. Лихоманка спостерігається в більшості випадків та може бути основним симптомом у деяких пацієнтів. Позалеженеві форми спостерігаються рідко, але можливе ураження будь-якого органа. Асоціюється із профілактичним застосуванням пентамідину в аерозольній формі. Інтенсивність гіпоксемії, найбільш характерного порушення, що виявляється за результатами лабораторного обстеження, варіює від низької і до високої. Зниження сатурації кисню при фізичному навантаженні часто не відповідає показникам норми, але не є специфічним. Підвищення рівня лактатдегідрогенази до > 500 мг/дл також часто спостерігається, але теж не є специфічним. За результатами рентгенологічного обстеження грудної клітини типово виявляють розсіяні, двобічні, симетричні прикореневі інфільтрати, які розширюються від коренів до периферії в формі метелика; проте на ранніх стадіях захворювання результати рентгенографії можуть свідчити про відсутність патології. Можливі й атипові рентгенологічні прояви, як наприклад вузли, пухирці та кісти, асиметричне ураження з локалізацією у верхніх долях, можливий пневмоторакс. Спонтанний пневмоторакс у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є підставою для підозри ПП. Кавітація, внутрішньогрудна аденопатія та плевральний випіт, за відсутності легневих інфекцій або злоякісних пухлин, спостерігаються рідко, їх наявність може свідчити про інший діагноз. Приблизно у 13-18% пацієнтів із підтвердженим діагнозом ПП наявна і додаткова супутня причина порушення легневих функцій, наприклад туберкульоз, саркома Капоші або бактеріальна пневмонія. Виявлення розсіяних затемнень, по типу матового скла, за результатами тонкошарової комп'ютерної томографії збільшує ймовірність того, що діагностичне обстеження, наприклад бронхоскопія, підтвердить наявність ПП у пацієнтів із слабкими або помірними симптомами та нормальною рентгенограмою.

Отже проведення обстеження може бути корисним як допоміжний діагностичний захід.

Діагностика

Оскільки клінічні прояви, результати аналізу крові та рентгенографії не є специфічними лише для ПП, а також, враховуючи відсутність стандартної методики культивування мікроорганізмів, для підтвердження діагнозу необхідним є гістологічне або цитологічне підтвердження їхньої наявності в тканинах, промивній рідині бронхів або в індукованому мокротинні. Обстеження зразків мокротиння, яке відходить спонтанно, є недостатньо чутливими, його не слід використовувати для лабораторної діагностики ПП. Барвник Гімза, Райта та Дифф-Квік забезпечують можливість виявити цисти та трофічні форми, але не забарвлюють стінки цист; метенамін срібний Гоморі, барвник Грам-Вейгерта, крезиловий фіолетовий та толуїдиновий синій стінки цист забарвлюють. В деяких лабораторіях надають перевагу прямому імуофлуоресцентному методу. Попередні дослідження свідчать, що результати забарвлення зразків із дихальних шляхів, отриманих різними методами, забезпечують достатню діагностичну чутливість: індукованого мокротиння – від 50% до 90% (чутливість залежить від кількості збудника та якості зразка, натомість специфічність залежить від досвіду мікробіолога або гістолога), зразків промивної рідини бронхів – від 90% до 99%, трансбронхіальної біопсії – від 95% до 100%, та відкритої біопсії легенів – від 95% до 100%. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) – перспективний метод. Чутливість ПЛР при дослідженні зразків промивної рідини бронхів є високою; здатність ПЛР відрізнити колонізацію від активного захворювання є менш очевидною. У пацієнтів із ПП можливе підвищення вмісту 1,3 β -D-глюкану (компонент стінок грибкових клітин), але чутливість та специфічність аналізу створюють труднощі для селективного визначення діагнозу ПП. До того ж збільшення вмісту 1,3 β -D-глюкану можливе і при інших захворюваннях, збудниками яких є грибкові інфекції. Оскільки ряд захворювань супроводжується однаковими клінічними проявами, слід

проводити селективну діагностику ПП, а не покладатись на попередній діагноз, зокрема при перебігу середньої важкості та важкому. Лікування слід починати до встановлення діагнозу, враховуючи, що мікроорганізми в клінічних зразках зберігаються протягом днів та навіть тижнів після початку ефективної терапії.

Лікування

Триметоприм/сульфаметоксазол (TMP-SMX) вважається «золотим стандартом» лікування ПП. Режим дозування препарату коригують при нирковій недостатності. Дані численних рандомізованих клінічних досліджень свідчать, що ефективність TMP-SMX є такою ж, як і пентамідину при парентеральному введенні, та перевищує ефективність інших схем лікування. Включення лейковорину для запобігання мієлосупресії при проведенні терапії не рекомендоване, враховуючи неочевидну ефективність та наявність окремих свідчень про високу частоту невдач такої терапії. Амбулаторне лікування пацієнтів із захворюванням від низького до середнього ступеня тяжкості із застосуванням TMP-SMX є високоефективним. Є дані про наявність мутацій, асоційованих із резистентністю до сульфаніламідів, однак їхній вплив на клінічний результат невизначений. Застосування TMP-SMX у стандартній дозі в терапії пацієнтів, у яких ПП розвивається всупереч профілактиці із застосуванням TMP-SMX, як правило, є ефективним. Пацієнтам із підтвердженим діагнозом ПП або підозрою на ПП від середнього до високого ступеня тяжкості, визначеного, як рівень $pO_2 < 70$ мм рт. ст., за кімнатної температури, або альвеолярно-артеріальний градієнт $O_2 \geq 35$ мм рт. ст., слід якомога швидше додатково призначати кортикостероїди – не пізніше, ніж через 72 години після початку специфічної терапії в зв'язку із ПП. Користь призначення стероїдів у пізніші терміни незрозуміла, але більшість лікарів призначають їх пацієнтам із ПП середнього та високого ступеня тяжкості. За необхідності парентерального введення, можливе застосування метилпреднізолону в дозі 75% від відповідної дози преднізолону. Альтернативні схеми при захворюванні від

легкого до середнього ступеня важкості включають: дапсон та TMP, ефективність якого дорівнює ефективності TMP-SMX та асоціюється із меншою кількістю побічних явищ, однак є менш зручним через більшу кількість таблеток; примахін у комбінації із кліндаміцином (кліндаміцин може вводиться внутрішньовенно (в/в) для важчих станів, примахін доступний тільки пероральний); та атоваквон у формі суспензії, який є менш ефективним, ніж TMP-SMX при захворюванні від легкого та середнього ступеня тяжкості, але має менше побічних явищ. За можливості, перед призначенням примахіну або дапсону слід визначити наявність дефіциту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФД). Альтернативними схемами при захворюванні від середнього до високого ступеня тяжкості передбачено застосування кліндаміцину+примахіну або в/в введення пентамідину. Деякі лікарі надають перевагу кліндаміцину+примахіну, ґрунтуючись на більшій ефективності та меншій токсичності порівняно з пентамідином. Пентамідин в аерозольній формі не слід застосовувати при лікуванні ПП, враховуючи його обмежену ефективність та більшу кількість рецидивів. Триметрексат наразі вилучений з ринку. Рекомендована тривалість терапії в зв'язку із ПП становить 21 день. Ефективність та частота відповіді на терапію залежить від препарату, що використовується, кількості попередніх епізодів ПП, тяжкості ураження легенів, ступеня імунодефіциту, часу початку лікування та наявності супутніх захворювань. Загальний прогноз для пацієнтів із тяжкою гіпоксією, при якій необхідна госпіталізація пацієнта до палати інтенсивної терапії, залишається поганим. Попри це останніми роками виживання таких пацієнтів значно зросло, порівняно з попередніми показниками, ймовірно, завдяки удосконаленню лікування супутніх захворювань та покращенню підтримувальної терапії. Враховуючи можливість тривалого життя пацієнтів із ефективною АРТ, осіб зі СНІДом та тяжкою ПП слід поміщати до палат інтенсивної терапії або забезпечувати їм штучну вентиляцію легенів, якщо цього потребує їх функціональний стан, так само як пацієнтів, не інфікованих ВІЛ.

У разі ПП середнього та тяжкого ступеня загальна тривалість лікування складає 21 день.

Рекомендована терапія:

- TMP-SMX: (TMP, по 15–20 мг та SMX, по 75–100мг)/кг/добу, в/в, кожні 6 або 8 годин, після клінічного покращення можливе переведення на п/о прийом.

Альтернативна терапія:

- Пентамідин, по 4 мг/кг, в/в, один раз на добу, в формі інфузії, тривалістю принаймні 60 хвилин; можливе зниження дози до 3 мг/кг, в/в, один раз на добу, у разі токсичного впливу, або

- Примахін, по 30 мг (базова терапія), п/о, один раз на добу + Кліндаміцин в/в, по 600 мг через кожні 6 годин чи по 900 мг через кожні 8 годин або п/о, по 300 мг через кожні 6 годин чи по 450 мг через кожні 8 годин.

Допоміжна терапія із застосуванням кортикостероїдів може бути показана в окремих випадках захворювання середнього або тяжкого ступеня.

У разі ПП легкого та середнього ступеня тяжкості загальна тривалість лікування складає 21 день.

Рекомендована терапія:

- TMP-SMX: (TMP, по 15–20 мг/кг/добу та SMX, по 75–100 мг/кг/добу), п/о, із розподілом на 3 прийоми, або:

- TMP-SMX: по дві таблетки подвійною дозою, три рази на добу).

Альтернативна терапія:

- Дапсон, по 100 мг/кг, п/о, один раз на добу + ТМП, по 15 мг/кг/добу (із розподілом на 3 прийоми), або:

- Примахін, по 30 мг (базова терапія), п/о, один раз на добу + Кліндаміцин, п/о (по 300 мг через кожні 6 годин або по 450 мг через кожні 8 годин), або:

- Атоваквон, по 750 мг, п/о, два рази на день, під час їжі.

Допоміжна терапія із застосуванням кортикостероїдів: В разі ПП середнього або тяжкого ступеня, який класифікується за такими критеріями:

- $\text{PaO}_2 < 70$ мм рт.ст. за кімнатної температури, або:
- Альвеолярно-артеріальний градієнт $\text{O}_2 \geq 35$ мм рт.ст.

Режим дозування преднізолону (якнайшвидше призначення, не пізніше ніж через 72 години після початку терапії в зв'язку із ПП):

Дні 1–5	40 мг, п/о, два рази на добу
Дні 6–10	40 мг, п/о, один раз на добу
Дні 11-21	20 мг, п/о, один раз на добу

Метилпреднізолон для в/в введення застосовується в дозі, яка становить 75% від дози преднізолону.

Профілактика пневмоній.

Для профілактики НП використовують антипневмококову та протигрипозну вакцини. Доцільність застосування першої пояснюється головним чином тим, що і сьогодні *S. Pneumoniae* залишається провідним збудником НП у дорослих та, незважаючи на доступну ефективну АБТ, зумовлює високий рівень захворюваності і летальності. З метою специфічної профілактики інвазивної пневмококової інфекції, у тому числі пневмококової НП з вторинною бактеріємією, використовують пневмококову вакцину. На сьогодні для профілактики пневмококової інфекції застосовують два типи пневмококової вакцини - некон'юговану полісахаридну 23-валентну пневмококову вакцину (ППВ-23) і кон'юговану 13-валентну вакцину (ПКВ-13).

Нерідко пацієнти мають показання до введення як антипневмококової, так і протигрипозної вакцини. Ці вакцини можна вводити одночасно (у різні руки), що не призводить до підвищення частоти небажаних реакцій або зниження імунної відповіді. Ефективність протигрипозної вакцини у запобіганні розвитку грипу та його ускладнень (у тому числі і НП) у здорових осіб молодше 50 років оцінюється досить високо. В осіб віком 65 років і старше вакцинація є помірно ефективною, але при цьому здатна

знизити частоту епізодів інфекції верхніх дихальних шляхів, НП, госпіталізації та летальних наслідків. Виділяють такі цільові групи для проведення вакцинації:

- особи віком старше 50 років;
- особи, що проживають у будинках тривалого догляду за людьми похилого віку;
- пацієнти з хронічними бронхолегеневими та серцево-судинними захворюваннями;
- дорослі, які підлягають постійному медичному спостереженню і які лікувалися стаціонарно у попередньому році з приводу метаболічних порушень (в тому числі цукрового діабету), захворювань нирок, гемоглобінопатії, імунодефіцитного стану (ВІЛ-інфекція);
- жінки у II і III триместр вагітності.

Оскільки вакцинація медичних працівників знижує ризик летального наслідку серед пацієнтів, які одержують сестринський догляд, то показання до її проведення розширюються за рахунок таких контингентів, як:

- лікарі, медсестри та інший персонал лікарень та амбулаторних закладів;
- співробітники відділень тривалого догляду;
- члени родин (у тому числі діти) осіб, які належать до груп ризику;
- медичні працівники, які здійснюють догляд вдома за особами, що належать до груп ризику.

Оптимальним часом для проведення вакцинації є жовтень-перша половина листопаду. Вакцинація повинна проводитися щорічно, оскільки рівень захисних антитіл знижується протягом року.

У зв'язку з тим що НП є гострим захворюванням, диспансеризації такі пацієнти не потребують. Водночас у хворих протягом року після перенесеної НП ризик смерті залишається підвищеним у порівнянні із загальною

популяцією. Однією з причин цього є розвиток/декомпенсація серцево-судинних захворювань, пов'язаний з НП.

V. Контрольні питання.

1. Пневмонії – визначення.
2. Етіологія пневмоній
3. Класифікація пневмоній
4. Критерії тяжкості перебігу пневмонії
5. Патогенез пневмоній
6. Основні клінічні синдроми
7. Особливості клінічного перебігу деяких пневмоній
8. Ускладнення пневмоній
9. Негоспітальна пневмонія
10. Клінічні групи хворих на НП
11. Діагностика НП
12. Госпітальна пневмонія
13. Класифікація ГП
14. Діагностика ГП
15. Антибактеріальна терапія НП
16. Антибактеріальна терапія ГП
17. Інше фармакологічне лікування пневмоній
18. Профілактика пневмоній

VI. Зразки тестових завдань

1. До головних критеріїв тяжкого перебігу пневмонії не належить:
 - A. частота дихання
 - B. температура
 - C. інтоксикація
 - D. вираженість кашлю
2. Хворих з нетяжким перебігом, які не потребують госпіталізації, з наявністю супутньої патології та «модифікуючих» факторів відносять до :

- A. 1 групи позалікарняної пневмонії
 - B. 2 групи позалікарняної пневмонії
 - C. 3 групи позалікарняної пневмонії
 - D. 4 групи позалікарняної пневмонії
3. Критеріями діагнозу позалікарняної пневмонії не є:
- A. Температура тіла нижче 38°C
 - B. кашель з виділенням мокротиння
 - C. типові фізикальні ознаки
 - D. рентгенологічно підтверджена вогнищева інфільтрація легень
4. До позалегенових ускладнень пневмоній не відносяться:
- A. гостре легеневе серце
 - B. амілоїдоз
 - C. неспецифічний ендокардит
 - D. міокардит
5. Інформативними методами діагностики етіології госпітальної пневмонії є все, крім :
- A. мікробіологічне дослідження мокротиння
 - B. цитологічне дослідження мокротиння
 - C. посів бронхіального секрету
 - D. посів плевральної рідини
6. В якості антибактеріальної терапії хворим 1 групи негоспітальної пневмонії не призначають:
- A. макролід
 - B. аміноглікозид
 - C. амоксицилін
 - D. фторхінолон
7. Критеріями тяжкого перебігу пневмонії є :
- A. швидке прогресування вогнищево-інфільтративних змін в легенях
 - B. септичний шок
 - C. гостра ниркова недостатність
 - D. все перераховане вище
8. Хворий 43 років, скаржиться на кашель з виділенням невеликої кількості безбарвного харкотиння, болі в правій половині грудної клітки при диханні, задишку, підвищення температури до 39°C. Захворів гостро. Приймав аспірин. Об'єктивно: на губах герпес. В проекції нижньої частки правої

легені - притуплення перкуторного звуку, посилення голосового тремтіння, бронхіальне дихання. Рентгенологічно - гомогенне затемнення частки з чіткими контурами. Яка етіологія пневмонії найбільш імовірна?

- A. Стафілокок
- B. Пневмокок
- C. Мікоплазма
- D. Легіонела
- E. Клебсієла

9. Після клініко-рентгенологічного і лабораторного обстеження хворого 35 років було встановлено попередній діагноз: негоспітальна пневмонія мікоплазмової етіології, середньої важкості, ДН1. Із препаратів якої групи доцільніше розпочати лікування цього хворого?

- A. Аміноглікозидів
- B. Цефалоспоринів
- C. Бета-лактамних антибіотиків
- A. Панцитопенія.
- D Фторхінолонів
- E. Макролідів

10. Хворий 20 років, скаржиться на сухий кашель, біль у м'язах, підвищення температури тіла до 38°C упродовж 5 днів. Протягом 2 тижнів: біль в горлі, нежить. Приймав ампіцилін по 2 г на добу без позитивного ефекту. Об'єктивно: голосове тремтіння, перкусія легень без особливостей, жорстке дихання. Лейкоцити крові $-7,0 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитарна формула - в межах норми. ШОЕ - 25 мм/год. Рентгенографія ОГК: підсилення легеневого малюнка, малоінтенсивні вогнищеві тіні в нижніх відділах правої легені. Яка патологія найбільш вірогідна?

- A. Гострий бронхіт
- B. Грип
- C. Мікоплазмозна пневмонія
- D. Післягрипозна пневмонія
- E. Пневмококова пневмонія

11. Вкажіть найчастіший збудник БП у ВІЛ-інфікованих осіб:

- A. *Candida albicans*.
- B. *Streptococcus pneumoniae*.
- C. *Pseudomonas aeruginosa*.
- D. *Staphylococcus aureus*.
- E. *Escherichia coli*.

12. Який з наведених фторхинолонів рекомендований для лікування БП у ВІЛ-інфікованих хворих:
- A. Пефлоксацин.
 - B. Ципрофлоксацин.
 - C. Норфлоксацин.
 - D. Гатифлоксацин.
 - E. Офлоксацин.
13. Вкажіть, який з гематологічних синдромів не притаманний пневмоцистній пневмонії у ВІЛ-інфікованих:
- B. Анемія.
 - C. Лейкопенія.
 - D. Тромбоцитопенія.
 - E. Лейкоцитоз.
14. «Золотим» стандартом лікування пневмоцистної пневмонії у ВІЛ-інфікованих хворих є:
- A. Амоксицилін/ клавуланат.
 - B. Триметоприм/сульфаметоксазол.
 - C. Кліндаміцин/примахін.
 - D. Атоваквон.
 - E. Дапсон/триметоприм.
15. Для інтерстиціального типу інфільтрації легеневої тканини не характерно:
- A. одnobічне ураження;
 - B. вірусна етіологія;
 - C. вогнищеві субплевральні фокуси ущільнення за типом «матового скла»;
 - D. вузли та вогнищева ексудатія;
 - E. дифузні ущільнення, «біла легеня».
16. До великих критеріїв тяжкості пневмонії відповідно до рекомендацій IDSA/ATS (2019 р.) відноситься:
- A. септичний шок із потребою у вазопресорах;
 - B. частота дихання $>30/\text{хв}$;
 - C. співвідношення $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 250$;
 - D. гіпотензія, яка потребує реанімаційних заходів;
 - E. сплутаність свідомості або дезорієнтація у просторі.
17. Для лікування хворих на коронавірусну хворобу COVID-19 з вірусно-бактеріальною негоспітальною пневмонією IV групи, за наявності факторів

ризик інфікування *P. aeruginosa*, не прийнятним є такий режим антибактеріальної терапії:

- А. цефтріаксон+ левофлоксацин;
- В. цефтазидим+ левофлоксацин;
- С. цефепім+ левофлоксацин;
- Д. цефоперазон/сульбактам+амікацин;
- Е. меропенем+ левофлоксацин.

18. Хворим на пневмонію тяжкого ступеня без ознак шоку, що викликана SARS-CoV-2, стратегія інфузійної терапії повинна бути такою:

- А. рестриктивний режим;
- В. кристалоїди з розрахунку 30-40 мл/кг/добу;
- С. препарати гідроксиетилкрохмалю з розрахунку 20-30 мл/кг/добу;
- Д. декстрини з розрахунку 20-30 мл/кг/добу ;
- Е. кристалоїди та колоїди у співвідношенні 1:1 під контролем ЦВТ;

19. Показанням для використання гідрокортизону у хворих на пневмонію, спричинену SARS-CoV-2, є:

- А. рефрактерний септичний шок;
- В. високий сироватковий рівень ІЛ-6;
- С. артеріальна гіпотензія;
- Д. наявність залишкової інфільтрації легень за даними рентгенологічного дослідження;
- Е. вірусна етіологія захворювання.

20. В якості етіотропного лікування первинної грипозної пневмонії показане застосування:

- А. озельтамівір;
- В. валацикловір;
- С. римантадин;
- Д. тилорон;
- Е. енісамія йодид.

Зразки ситуаційних задач

1. Хворий 40 р., скаржиться на підвищення температури до 39 °С, кашель з виділенням харкотиння з домішками крові, задишку, загальну слабкість, герпетичне висипання на губах. ЧД - 32/хв. Справа під лопаткою посилення голосового тремтіння, перкуторно там же притуплення перкуторного звуку, аускультативно - бронхіальне дихання. Аналіз крові: Л – $14 \cdot 10^9/\text{л}$, ШОЕ – 35 мм/год.

Ваш попередній діагноз, діагностична та лікувальна тактика?

2. Чоловік 28 років з полінар-котичною залежністю скаржиться на

кашель з помірною кількістю "іржавого" харкотиння, біль у грудній клітці, який посилюється на вдиху, задишку, слабкість, підвищення температури. Захворів 4 дні тому після переохолодження, коли з'явився головний біль, озноб, температура підвищилась до 39,9°C. Лікувався вдома, самопочуття прогресивно погіршувалося, на 4-й день, госпіталізований. Об'єктивно: стан важкий. Шкірні покриви бліді. ЧД - 26/хв. ЧСС - 108/хв., АТ -105/80 мм рт. ст. Справа нижче кута лопатки підсилене голосове тремтіння, вкорочений перкуторний звук, везикулобронхіальне дихання. Тони серця приглушені, ритм правильний, помірна тахікардія.

Ваш попередній діагноз, діагностична та лікувальна тактика?

3. Жінка 32 років, скаржиться на кашель із скудним харкотинням, слабкість, підвищення температури. Тиждень тому перенесла ГРВІ, приймала сульфадиметоксин, полівітаміни. Об'єктивно: Т - 38,4°C. ЧД -22 дих/хв. ЧСС -90/хв., АТ - 110/70 мм рт. ст. Зліва нижче кута лопатки підсилене голосове тремтіння, вкорочений перкуторний звук, ослаблене везикулярне дихання, голосні дрібно-пухирчасті хрипи. Тони серця приглушені, ритм правильний, помірна тахікардія.

Ваш попередній діагноз, діагностична та лікувальна тактика?

4. Під час епідемії грипу у хворого Г., 59 р., після зниження лихоманки появився біль в грудній клітці, кашель з жовто-зеленим харкотинням 100 мл на добу, інколи домішки крові. Об'єктивно: ЧД - до 36/хв. Над легеньми справа під лопаткою притуплення перкуторного звуку, жорстке дихання, середньо і великопухирцеві хрипи. Аналіз крові: Л - 18,6*10⁹/л, ШОЕ-64 мм/год. Аналіз харкотиння: Л - 80-100 в п/з, Ер - 40-50 в п/з, еласт. волокна, коки. Рентгенологічне: корені розширені, справа нижня доля неоднорідно затемнена з двома ділянками просвітлення.

Ваш попередній діагноз, діагностична та лікувальна тактика?

5. Хворий Ф. 25 років, надійшов зі скаргами на кашель з виділенням "іржавого" харкотиння, біль у грудній клітці справа, Т-39°C. Об'єктивно: грудна клітка справа відстає в акті дихання. ЧД - 22/хв. Перкуторно справа у нижній частці притуплення. Там же на фоні жорсткого дихання крепітації. Аналіз крові: Л – 16*10⁹/л, ШОЕ - 28 мм/год. Рентгенологічно - затемнення правої нижньої частки.

Ваш попередній діагноз, діагностична та лікувальна тактика?

VII. Література.

Основна:

1. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» [Текст] — Київ: ТОВ «Велес», 2007. - 148 с.
2. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика. Київ: НАМН, 2019, 94 с. (Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах).
3. Профілактика, діагностика та лікування опортуністичних інфекцій та супутніх хвороб у ВІЛ-інфікованих осіб. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/01/akn_oport.pdf
4. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C. et al. (2019) 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. ATS journals, Oct. 01 (<https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>).
5. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections — Full version. [Text] / M. Woodhead [et al.]: Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Clin. Microbiol. Infect. - 2011. - Vol. 17 (Suppl. 6). - P. 1–59.
6. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <http://jac.oxfordjournals.org/content/62/1/5.full.pdf+html>

Додаткова:

1. Клінічний протокол «Діагностика та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків» Наказ МОЗ України від 13.04.2007 № 182.
2. Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія / НІФП НАМН. - Методичний посібник. - Київ, 2012. - 123 с.

3. Практикум з внутрішньої медицини. Пульмонологія. / В.Г. Передерій, Л.В. Дудар, А.С. Свінціцький та ін. — Вінниця.: ПП Балюк І.Б., 2010. — 149 с.

Тема: БРОНХІАЛЬНА АСТМА.

Кількість навчальних годин – 3.

I. Актуальність теми.

Бронхіальна астма (БА) є глобальною проблемою охорони здоров'я, оскільки уражує усі вікові групи населення, її частота зростає в багатьох країнах, що розвиваються; призводячи до значних збитків, не лише в плані вартості лікування та медичних послуг, а й також до втрати продуктивності та зниження участі у суспільному житті. За оцінками, на БА страждають 300 млн осіб по всьому світу. БА досі лишається серйозною проблемою для системи охорони здоров'я і суспільства загалом, оскільки призводить до значної втрати працездатності, обтяжує життя хворих та членів їх сімей.

Захворюваність бронхіальною астмою в Україні у 2016 році у порівнянні з 2015 роком, зменшилася на 1,3%, (від 23,0 до 22,7). Найбільша захворюваність бронхіальною астмою в Україні, яка перевищує середньостатистичний показник в Україні (22,7 на 100 тис. дорослого населення) спостерігалася у Дніпропетровській – 51,3; Запорізькій – 38,6; Харківській – 36,2 областях та м. Київ – 30,9 на 100 тис. дорослого населення. Поширеність бронхіальної астми у порівнянні з 2015 роком зросла на 0,4 % та становить 491,9 на 100 тис. дорослого населення (2015 р. – 489,8). Смертність від бронхіальної астми у 2016 р. у порівняно з 2015 р. не змінилася та становить 0,3 на 100 тис. дорослого населення.

II. Навчальні цілі заняття.

Мати уявлення (α-I):

- про поширеність БА, іммунологічні аспекти розвитку БА, методи специфічної гіпосенсибілізації хворих на БА,

Знати (α-II):

- визначення БА, основні етіологічні чинники, патогенетичні механізми прогресування захворювання, класифікацію, особливості клінічного перебігу БА, роль клінічних, лабораторних, інструментальних методів дослідження в діагностиці захворювання, ускладнення БА, їх лікування та профілактика, прогноз, підходи до лікування і алгоритми лікування БА

Уміти (α -III):

провести клінічне обстеження хворого на БА, встановити і обґрунтувати попередній діагноз, скласти план обстеження, провести диференційний діагноз, оцінити і інтерпретувати результати лабораторних і інструментальних методів обстеження, визначати стадію перебігу БА конкретного хворого, сформулювати і обґрунтувати клінічний діагноз, призначити рекомендоване лікування в залежності від стадії БА

III. Цілі розвитку особистості (виховні цілі):

Обговорити деонтологічні аспекти при роботі лікаря з хворим на БА. Психологічні проблеми і питання зниження якості життя пацієнта з БА, роль лікаря в їх корекції. Правові аспекти і питання професійної відповідальності лікаря у визначенні тактики лікування і працездатності пацієнта.

V. Зміст теми заняття.

Бронхіальна астма - це запальне захворювання дихальних шляхів, в розвитку якого приймають участь клітини і медіатори запалення. Хронічне запалення поєднується з гіперреактивністю бронхів, що проявляється рецидивуючими симптомами свистячого дихання, ядухи, скованості у грудній клітині, кашлю, особливо вночі та рано вранці. Ці епізоди звичайно пов'язані з розповсюдженою, але варіабельною бронхообструкцією, яка зворотня спонтанно або під впливом терапії.

Особи, які мають ризик розвитку БА:

- вади розвитку в дитячому віці;
- діти, які часто хворіють на хронічний рецидивуючий бронхіт та інші інфекційні захворювання;
- діти, які народилися від матерів, хворих на СНІД, з ускладненою вагітністю, пологами;

- особи, які палять багато років (індекс паління 10 - 20 пачко/років), пасивне паління;
- особи, умови праці яких пов'язані з впливом виробничих факторів;
- умови праці, пов'язані з несприятливими екологічними чинниками;
- низький соціально-економічний рівень (обмеження харчування, перенаселеність);
- із вродженими вадами легенів.

Фактори ризику розвитку БА:

А) Зовнішні фактори ризику:

- домашні алергени: домашнього пилу; домашніх тварин (собак, котів); тарганів, молі, грибів, плісняви, дріжджів;
- зовнішні алергени: пилок рослин, грибів, плісняви, дріжджів;
- виробничі алергени та токсичні речовини;
- паління тютюну (активне, пасивне);
- респіраторні інфекції (переважно вірусні);
- вади в дієті; споживання деяких ліків (нестероїдних протизапальних, b-блокаторів);
- ожиріння.

Б) Фактори, що сприяють розвитку загострень та/або хронізації симптомів БА: домашні та зовнішні алергени, домашні та зовнішні повітряні поллютанти, респіраторні інфекції; фізичні вправи та гіпервентиляція; зміни погоди; двоокис сірки; окремі види їжі, харчових добавок, медикаментів; надмірне споживання бідної на антиоксиданти рафінованої їжі; надмірні емоції; паління тютюну (активне та пасивне); іританти в домашньому побуті.

В) Внутрішні фактори ризику: генетична схильність; атопія; гіперреактивність бронхів.

Класифікація бронхіальної астми за ступенем тяжкості
(застосовується у первинно діагностованих хворих, які ще не отримували протиастматичної терапії)

Для хворих, які не отримували інгаляційні кортикостероїди (ІКС), відповідно до рекомендацій GINA попередніх переглядів астма розділялася за вираженістю симптомів, обмеженням прохідності повітропровідних шляхів, варіабельністю функції легені на 4 категорії: інтермітуюча, легка персистуюча, персистуюча помірної тяжкості або тяжка персистуюча, хоча ця класифікація часом помилково застосовувалася для хворих, що вже отримують терапію.

Інтермітуюча бронхіальна астма

Клінічні симптоми до початку лікування:

- Симптоми (епізоди кашлю, свистячого дихання, задишки) короткотривалі, виникають рідше 1 разу на тиждень впродовж не менше як 3 місяці.
- Короткотривалі загострення.
- Нічні симптоми виникають не частіше 2-х разів на місяць.
- Відсутність симптомів, нормальні значення показників ФЗД між загостреннями.
- ОФВ1 або ПОШвид $> 80 \%$ від належних.
- Добові коливання ПОШвид або ОФВ1 $< 20 \%$.

Легка персистуюча бронхіальна астма

Клінічні симптоми до початку лікування:

- Симптоми виникають частіше, як мінімум 1 раз на тиждень, але рідше 1 разу на день впродовж більше 3-х місяців.
- Симптоми загострення можуть порушувати активність і сон.
- Наявність хронічних симптомів, які потребують симптоматичного лікування майже щоденно.
- Нічні симптоми астми виникають частіше 2 разів на місяць.
- ОФВ1 або ПОШвид $> 80 \%$ від належних.

- Добові коливання ПОШвид або ОФВ1 - 20 - 30 %.

Середньої тяжкості персистуюча бронхіальна астма

Клінічні симптоми до початку лікування:

- Симптоми виникають щоденно.
- Загострення призводять до порушення активності і сну.
- Нічні симптоми астми виникають частіше 1 разу на тиждень.
- Необхідність у щоденному прийомі бета 2-агоністів короткої дії.
- ОФВ1 або ПОШвид в межах 60 - 80 % від належних.
- Добові коливання ПОШвид або ОФВ1 > 30 %.

Тяжка персистуюча бронхіальна астма

Наявність в значній мірі варіабельних тривалих симптомів, частих нічних симптомів, обмеження активності, тяжкі загострення.

Клінічні симптоми до початку лікування:

- Незважаючи на лікування, що проводиться, відсутність належного контролю захворювання.
- Постійна наявність тривалих денних симптомів.
- Часті нічні симптоми.
- Часті, важкі загострення.
- Обмеження фізичної активності, зумовлене БА.
- ОФВ1 або ПОШвид <60 % від належних.
- Добові коливання ПОШвид або ОФВ1 >30 %.

З метою визначення можливих, найкращих результатів лікування, відповіді на питання, як саме пацієнт повинен реагувати на призначену терапію, введено поняття контролю БА. Виділяють: контрольований перебіг, частковий та неконтрольований перебіг. Рівень контролю та об'єм лікування на даний момент визначають вибір відповідної тактики подальшої терапії.

Схема оцінки рівня контролю БА

В таблиці представлена схема оцінки рівню контролю БА.

Характеристика	Контрольований перебіг (все нижченаведене)	Частковий контроль (будь-яка ознака може відмічатися у будь-який тиждень)	Неконтрольований перебіг
Оцінка поточного клінічного контролю БА (за останні 4 тижні)			
Денні симптоми	Немає (≤ 2 /тиждень)	> 2 /тиждень	≥ 3 ознаки часткового контролю наявні у будь-який тиждень
Обмеження активності	Немає	Будь коли	
Нічні симптоми/пробудження з приводу БА	Немає	Будь коли	
Застосування бронхолітиків для зняття симптомів, за потребою	Немає (≤ 2 /тиждень)	> 2 /тиждень	
Оцінка майбутніх ризиків (ризиків загострень, нестабільності стану, швидкого погіршення функції легенів, побічні ефекти). Ознаки, які асоціюються з підвищеним ризиком побічних проявів терапії в майбутньому: поганий контроль клінічних симптомів, часті загострення впродовж останнього року спостереження, потреба в реанімаційних заходах з приводу БА, низький ОФВ1, пасивне паління, високі дози протиастматичних препаратів.			

Ступінь тяжкості БА оцінюється ретроспективно, залежно від рівня лікування, достатнього для контролю симптомів та загострень. Ступінь тяжкості може бути оцінений при стабільній терапії протягом кількох місяців, а також після спроби зниження терапії на сходинку для оцінки відповіді. Тяжкість БА не є статичною величиною, може змінюватись протягом місяців та років.

Ступінь тяжкості БА можна оцінити у хворого на стабільній терапії протягом декількох місяців.

- М'яка БА – це астма, яка успішно контролюється лікуванням згідно сходинки 1 або 2, наприклад, при застосуванні КДБА за потребою в монотерапії, або з додаванням низьких доз контролюючих препаратів (низькі дози ІКС, антагоністів лейкотрієнових рецепторів або кромонів).

- БА середньої тяжкості – це астма, яка успішно контролюється лікуванням згідно сходинки 3 (наприклад, низькі дози ІКС/ТДБА).

- Тяжка БА – астма, що вимагає лікування згідно сходинок 4 бо 5 (наприклад, високі дози ІКС/ТДБА) для досягнення контролю; або яка залишається неконтрольованою, незважаючи на проведення лікування.

Фенотипи БА.

Алергічна астма: один з найпоширеніших фенотипів. Зазвичай характеризується початком у дитячому віці і асоціюється з алергічними захворюваннями в анамнезі. Як правило, має місце еозинофільний характер запалення в мокроті, успішно лікується з використанням інгалаційних кортикостероїдів (ІКС);

Неалергічна астма: у деяких пацієнтів БА пов'язана з алергічними станами, характеризується різноманітними клітинними механізмами запалення і відносно меншою ефективністю ІКС;

Астма з пізнім початком: у деяких пацієнтів, особливо у жінок, БА дебютує у дорослому віці. Астма зазвичай має неалергічну природу і вимагає підвищених доз ІКС або має відносну рефрактерність до ІКС;

Астма з фіксованою бронхообструкцією: у частини астматиків з тривалим анамнезом захворювання (часто нелікована БА) внаслідок ремоделювання бронхіального дерева розвивається необоротна обструкція;

Астма з ожирінням: деякі астматики з супутнім ожирінням мають виражену респіраторну симптоматику, незважаючи на відносно нетяжку обструкцію і мало виражене запалення в дихальних шляхах.

Діагностика БА:

Діагноз БА встановлюють за наявності у хворого клінічних та функціональних проявів. Діагноз бронхіальної астми ґрунтується на розпізнанні характерної картини симптомів і ознак, а також відсутності іншого пояснення їх наявності та підтверджується за допомогою спірометрії та пікфлуометрії. Характерною є добова та сезонна варіабельність симптомів.

При сполученні характерної клінічної картини: (синдром елімінації та експозиції), типових ознак захворювання, специфічних показників спірометричного дослідження, що з'явилися під час контакту пацієнта з виробничим алергеном, має бути запідозрений діагноз БА професійної етіології.

Збір анамнезу

У пацієнтів з БА основними скаргами є: епізодична задишка з утрудненням при видиху, кашель, більше вночі та при фізичному навантаженні, епізодичні свистячі хрипи в легенях, повторна скутість грудної клітини. Прояви симптомів здебільшого посилюються вночі та в ранній ранковий час і пробуджують хворого. Висока ефективність бронхолітичної і протизапальної терапії впродовж не менше 8 - 12 тижнів лікування. Прояви симптомів БА також виникають або погіршуються при: фізичному навантаженні, вірусній інфекції, впливі алергенів, палінні, перепаді зовнішньої температури, сильних емоціях (плачу, сміху), дії хімічних аерозолів, прийомі деяких ліків (нестероїдні протизапальні препарати, b-блокатори).

Характерною є добова та сезонна варіабельність симптомів. У пацієнта необхідно з'ясувати наявність родинного анамнезу - наявність астми або атопії у родичів хворого.

Об'єктивне клінічне обстеження:

В зв'язку з тим, що симптоми астми варіюють, результати фізикального обстеження органів дихання можуть не виявити відхилень від норми. Найчастішим аускультативним симптомом астми є свистячі хрипи, які підсилюються при форсованому видиху, або дифузні сухі свистячі хрипи на фоні жорсткого або послабленого дихання, подовження видиху. При перкусії визначається коробковий відтінок перкуторного тону або коробковий тон. Інші ознаки, які можна визначити при загостренні захворювання: емфізематозна грудна клітка, участь допоміжних м'язів в акті дихання, тахікардія, ціаноз.

Лабораторні та інструментальні методи обстеження:

Спірометрія - єдиний об'єктивний метод визначення обструкції та її ступеня. Пікова об'ємна швидкість (ПОШ) є чутливим тестом визначення функції дихальних шляхів у пацієнтів із БА.

Пацієнту повинні бути зроблені дослідження функції зовнішнього дихання.

Критерії порушення функції зовнішнього дихання:

- наявність ознак бронхіальної обструкції - значення пікової об'ємної швидкості видиху (ПОШвид) та об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) $< 80 \%$ від належних величин;

- виражена зворотність бронхіальної обструкції (швидке підвищення рівня ОФВ1 $> 12 \%$ (або > 200 мл) або ПОШвид $> 20 \%$ (або > 60 л/хв.), що вимірюється впродовж хвилин після інгаляції бета 2-агоніста короткої дії (200 - 400 мкг салбутамолу) - за результатами фармакологічної проби або більш виражене покращення через декілька днів або тижнів після призначення та прийому ефективного контролюючого препарату (ІКС);

- добова варіабельність (покращення або погіршення симптомів та ФЗД із часом) - ПОШвид та ОФВ1 $> 20 \%$. Варіабельність може визначатись впродовж доби (добова варіабельність), від дня до дня, від місяця до місяця, або сезонно;

- показовим для встановлення діагнозу ПБА є моніторинг пікфлоуметрії як у робочі, так і вихідні дні (не менше ніж 4 рази на день протягом 4-х тижнів, з яких 2-а тижні - робочі);

- методи специфічної алергодіагностики ПБА: інгаляційний провокаційний тест проводиться з промисловими алергенами у фазі ремісії і лише в умовах стаціонару;

- визначена гіперреактивність бронхів при проведенні провокаційних тестів з гістаміном, фізичними вправами (у пацієнтів з нормальною функцією легень).

Алергологічне дослідження:

- алергологічний анамнез - наявність у пацієнта алергічного риніту, atopічного дерматиту або БА чи atopічних захворювань у членів його родини;

- шкірні проби з алергенами; при підозрі на ПБА - з алергенами виробничого середовища;

- визначення рівня загального та специфічних IgE. При ПБА визначення рівня загального IgE в тест системі ІФА (повторне його визначення через 24 години після провокаційної проби з промисловим алергеном) визначення специфічних IgE-антитіл до виробничих алергенів (в т. ч. бактеріальних, грибкових).

Лабораторне дослідження:

- визначення кількості еозинофілів периферичної крові;

- оцінка неінвазивних біомаркерів запалення дихальних шляхів (проводиться в спеціалізованих центрах): дослідження спонтанного або індукованого мокротиння для оцінки еозинофільного, нейтрофільного та змішаного запалення, оксиду азоту або карбонмонооксиду в конденсаті видихнутого повітря.

Рентгенографія органів грудної клітки з метою диференційної діагностики з іншими захворюваннями дихальних шляхів (структурних аномалій дихальних шляхів, хронічної інфекції тощо) КТ органів грудної клітки.

Виключення інших захворювань, що мають клініку, схожу з БА.

Обчислення ІМТ, який розраховується за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2 .$$

ЕКГ.

Пульсоксиметрія.

Пікфлуометрія (періодичний надомний контроль пікової об'ємної швидкості).

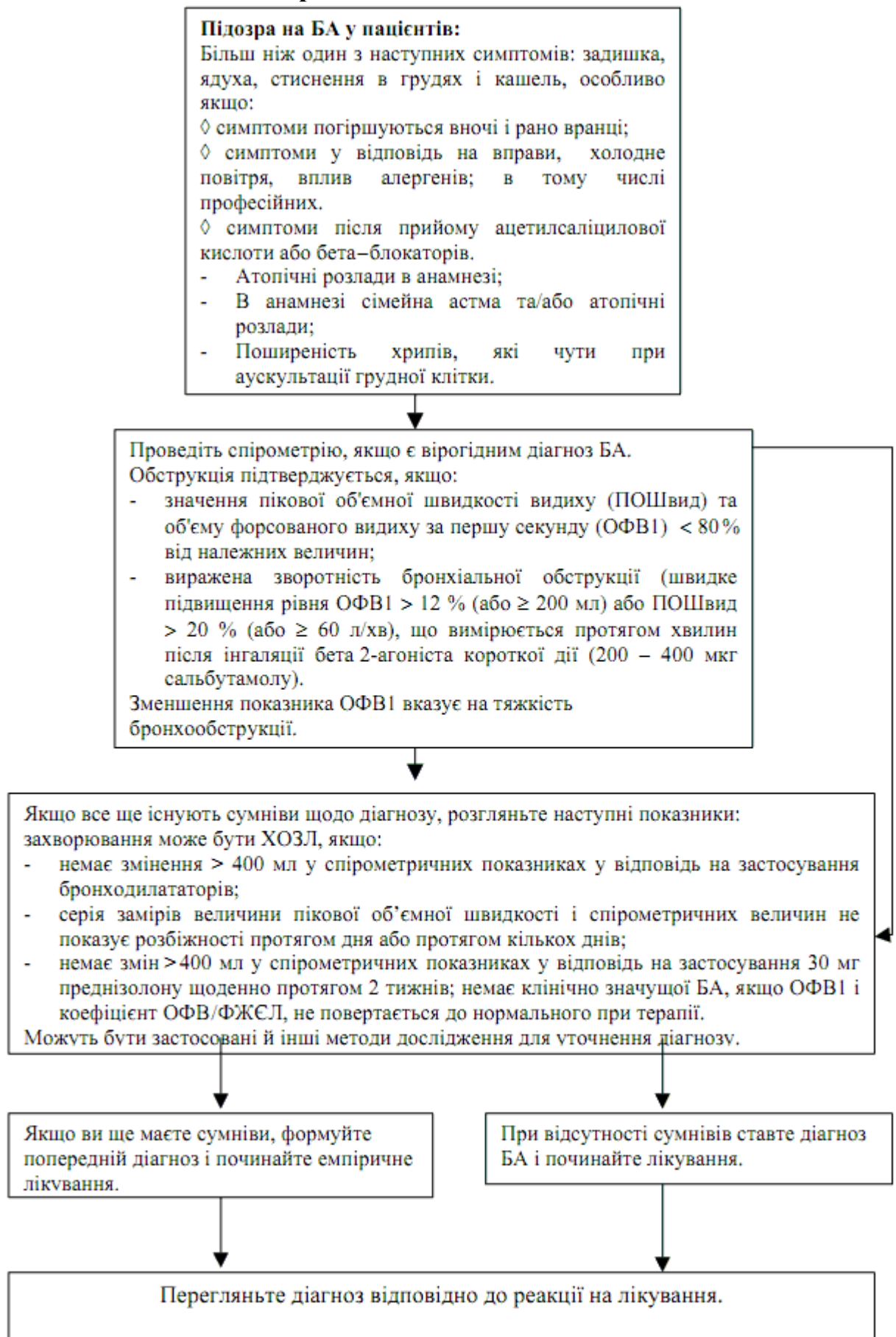
Пульсоксиметрія і пікфлоуметрія повинні використовуватися у закладах, які надають первинну медичну допомогу як допоміжний контроль за станом пацієнта.

Критерії діагностики бронхіальної астми відповідно до рекомендацій GINA

1. Ознаки варіабельних респіраторних симптомів:

- типовими симптомами є свистячі хрипи, утруднення дихання, відчуття скутості в грудній клітці, кашель;
- зазвичай спостерігається більше одного з цих симптомів;
- симптоми мають хвилеподібний характер і змінюються за інтенсивністю;
- симптоми часто виникають або погіршуються в нічний час і при пробудженні, значно погіршуються при вірусних інфекціях;
- характерне провокування симптомів фізичними навантаженнями, сміхом, дією алергенів, вдиханням холодного повітря.

Алгоритм діагностики БА



2. Докази варіабельної бронхіальної обструкції:

- як мінімум один раз зафіксовано зниження ОФВ1 /ФЖЄЛ (менше 0,75–0,8 у дорослих і менше 0,90 у дітей);
- задокументоване підтвердження значної варіабельності легеневої функції. Наприклад: приріст ОФВ1 на 12% і 200 мл і більше після застосування бронходилататора; середньодобова варіабельність ПШВ більше 10% (13% у дітей); збільшення ОФВ1 на 12% і 200 мл від вихідного після 4 тижнів протизапальної терапії;
- може виникнути необхідність повторення дослідження під час наявності симптомів, рано вранці або після відміни бронхолітика;
- чим більш виражена варіабельність показників – тим вища ймовірність наявності діагнозу;
- оборотність бронхіальної обструкції може бути відсутньою під час тяжких загострень і вірусних інфекцій.
- у ряді випадків може бути необхідне проведення бронхопровокаційного дослідження.

Диференційний діагноз БА проводять з такими захворюваннями: ларингоспазм, стороннє тіло у дихальних шляхах, пневмоторакс, набряк легень, пневмоні, загострення ХОЗЛ, тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), тампонада серця.

Алгоритм диференційної діагностики бронхіальної астми та ХОЗЛ

Характеристики діагнозів (клінічні особливості, що відрізняють БА від ХОЗЛ)	Бронхіальна астма	ХОЗЛ
Епізоди свистячого дихання з утрудненим видихом	Зазвичай	Не характерно
Наявність алергічного анамнезу	Алергія, риніт та/або екзема, анамнез астми в родині	Не характерно
Кашель	Переважно вночі та при фізичних навантаженнях	З/без мокроти
Симптоми повільно прогресуючі Незворотні ознаки порушення бронхіальної провідності	Змінюються під впливом бронходилататорів	Зазвичай

Курець або колишній курець	Можливо	Майже завжди
Порушення дихання (задишка)	Змінюється	Існує і прогресує
Симптоми у віці понад 40 років	Інколи	Зазвичай
Пробудження вночі через переривання дихання і/ або хрипи	Зазвичай	Зрідка

Бронхіальну астму слід також диференціювати з гіпервентиляційним синдромом, панічними атаками, обструкцією верхніх дихальних шляхів, стороннім тілом бронхів, дисфункцією голосових складок, хронічним обструктивним захворюванням легень, інтерстиціальними захворюваннями легень, нереспіраторними причинами симптомів.

Лікування хворих на БА

Медикаментозну терапію хворих на БА проводять з використанням різних шляхів введення препаратів - інгаляційного, перорального та парентерального. Найбільшу перевагу має інгаляційний шлях, що забезпечує виражену місцеву дію лікарських засобів в легенях, не спричиняє їхньої небажаної системної дії, дає можливість прискорити позитивний ефект лікування за рахунок менших доз ліків.

Інгаляційні пристрої можна поділити на п'ять груп:

- дозований аерозольний інгалятор (ДАІ) – інгалятор під тиском, що відміряє дозу (застосовується самотійно, зі спейсерами, з аерокамерами, оснащеними клапаном)
- дозований аерозольний інгалятор, що активується вдихом (ДАІ-АВ) (аутохалер);
- порошковий інгалятор (ПІ) – інгалятори сухого порошку або дозувальні порошкові інгалятори (капсульні, резервуарні, блістерні);
- «м'які» аерозолі (soft-mist);
- небулайзер (струменеві, ультразвукові, електронно-сітчасті).

Інгаляційні пристрої

Вид системи	Опис
Дозований аерозольний	Інгалятори, що найбільш часто використовуються. Деякі пацієнти мають труднощі в процесі синхронізації вдихання з вивільненням лікарської

інгальатор (ДАІ)	речовини. У таких випадках рекомендується застосовувати дозований інгальатор, що забезпечений спейсером.
Спейсери	Спейсер є резервуаром для аерозолю, що виділяється дозованим інгальатором. Пацієнт звільняється від необхідності проводити вдихання лікарської речовини безпосередньо після виділення дози. Використання спейсера для інгаляцій ГКС зводить нанівець можливість розвитку такого ускладнення, як кандидоз. Дозований інгальатор із спейсером так само ефективний, як і небулайзер при використанні еквівалентних доз. Спейсер повинен бути сумісним з дозованим інгальатором. Рекомендується, щоб спейсери використовувалися таким чином: - ліки регулярно мають подаватися одною відміряною дозою інгальатором в спейсер з кожним вдихом; - між подачею дози і вдихом затримка повинна бути мінімальною; - переривчасте дихання може бути використане так само ефективно, як і поодинокі вдихи. Спейсери повинні чиститися не частіше ніж раз на місяць, оскільки більш часте очищення впливає на їх характеристики (із-за накопичення статичної електрики). Вони повинні бути очищені водою з миючим засобом і залишені для повного висихання. Неприпустимо, щоб мундштук містив залишки миючих засобів.
Аутохалер	Дозований аерозольний інгальатор, що містить 200 доз лікарської речовини. Дозволяє здійснювати інгаляційну терапію у пацієнтів з незадовільною технікою застосування дозованих інгальаторів. Коли пацієнт починає повільно і глибоко дихати, клапан відкривається і автоматично виділяється доза.
Інгальатори сухого порошку (ІСП)	
Аккухалер	Багатодозовий інгальатор сухого порошку, містить 60 окремо розфасованих доз. Забезпечений індикатором, який показує кількість доз лікарської речовини, що залишилися. Він дозується точно і видає кількість лікарської речовини, пропорційну вдихуваному потоку (30 - 120 л/хв.). Лактоза, додана до лікарської речовини, дозволяє пацієнтові переконатися в тому, що він прийняв дозу ліків.
Аеролайзер	Інгальатор роздільно-дозовий, заряджається стрічкою з капсулами, що містять лікарську речовину у вигляді порошку, які покриті захисною фольгою. При кожній інгаляції одна капсула поміщається в пристрій і там проколюється, після чого проводиться інгаляція. Аеролайзер видає дозу лікарської речовини, пропорційну величині вдихуваного потоку.
Турбухалер	Багатодозові інгальатори, що містять 60 і 200 доз, не потребують заправки лікарських речовин. Доза виділяється наполовину, якщо пацієнт не створює потік вище 30 л/хв. При цьому виділяється дрібнодисперсний порошок і пацієнти, часто його не відчують. Індикатор показує, коли залишається 20 доз і коли пристрій повністю порожній. Інгальатор містить осушувач, який можна визначити його струшуванням. Ексикант, що пересипається всередині інгальатора, може бути помилково прийнятий пацієнтом за залишок ліків.
Хендіхалер	Діюча речовина інгалюється у вигляді сухого порошку. Капсула розміщується в Хендіхалері і проколюється натисненням кнопки на пристрої. Для ефективнішого використання ліків інгаляція здійснюється через мундштук. Пацієнти з тяжким ступенем захворювання за допомогою

	Хердіхалера можуть створити необхідний для евакуації порошку з капсули потік (до 20 л/хв).
Бризхалер	Діюча речовина знаходиться в капсулах у вигляді порошку, препарати слід застосовувати тільки у вигляді інгаляцій через рот за допомогою спеціального пристрою - Бризхалеру. Перед використанням капсули треба вийняти із блистера, розміщується в пристрої, проколюється, вдихається.
Небулайзери	Аерозоль не повинен потрапляти в очі у разі застосування ГКС або бронхолітика, тому що це може привести до розвитку глаукоми. Після аерозольної терапії, для повного видалення препарату з шкіри, пацієнти повинні витирати насухо обличчя. Іпратропію бромід може комбінуватися з бета 2-агоністами, але неможлива його комбінація з ГКС. Не можна продовжувати застосування небулайзерів, якщо не виконуються наступні умови: - зменшення інтенсивності симптомів захворювання; - збільшення здатності здійснювати щоденну діяльність; - збільшення переносимості фізичних навантажень; - збільшення функціональної здатності легенів

Контролюючі медикаменти.

Препарати для контролю БА використовують щоденно, базисно, на довготривалій основі, для досягнення і підтримання контролю персистуючої БА. Застосовують інгаляційні глюкокортикостероїди (ГКС) (перший вибір), системні ГКС, кромони, модифікатори лейкотрієнів, бронхолітики пролонгованої дії (інгаляційні β_2 -агоністи пролонгованої дії, пероральні β_2 -агоністи пролонгованої дії, ксантини пролонгованої дії) та системну стероїд-спаринг терапію.

ГКС системної дії (перорально) у деяких хворих на тяжку БА можуть призначатися як базисна контролююча терапія, однак їх використання має бути обмеженим, зважаючи на ризик розвитку значних побічних ефектів такої терапії. Довготривалу терапію пероральними ГКС варто призначати тільки у тому разі, коли виявляються неефективними інші методи лікування БА, утому числі інгаляційні стероїди у високих дозах в поєднанні з бронхолітиками пролонгованої дії, і продовжувати тільки тоді, коли вдається зменшити клінічну симптоматику, ступінь обструкції та частоту виникнення важких загострень захворювання. Рекомендують використовувати препарати короткої дії (преднізолон, метилпреднізолон), добову підтримуючу дозу приймати вранці і, якщо можливо, перейти на

інтермітуючий спосіб лікування. Бажане використання мінімальних ефективних доз системних ГКС, а при можливості рекомендується зменшити їх дозу чи цілком припинити їх прийом, перейшовши на високі дози інгаляційних ГКС (2000 мкг/добу), комбінацію останніх і пролонгованої дії бронхолітиків.

Встановлено приблизно рівні за силою дії різні інгаляційні глюкокортикостероїди, що застосовуються за допомогою різних інгаляційних пристроїв. Доза 500 мкг беклометазону пропіонату на добу або рівноцінні за силою дії дози інших інгаляційних глюкокортикостероїдів контролюють захворюваність у більшості пацієнтів.

Кромони можна застосовувати як контролюючу терапію при легкій персистуючій БА, хоча їх ефект значно менший, ніж інгаляційних ГКС.

Антилейкотрієнові препарати (АЛП, модифікатори лейкотрієнів), наприклад, такі як монтелукаст, пранлукаст, зафирлукаст, зілеутон, використовуються як контролююча терапія, особливо у дітей. В монотерапії – менш ефективні, ніж низькі дози ІКС; при додаванні до ІКС – менш ефективні, ніж ІКС/БАТД.

Анти-IgE (омалізумаб) є моноклональним антитілом, отриманим з рекомбінантної ДНК, який селективно зв'язується з людським імуноглобуліном Е (IgE). Використовується як додатковий засіб у пацієнтів з тяжкою стійкою БА, що не контролюється на Кроці 4 (високі дози ІКС/БАТД).

Анти-IL5 (меполізумаб) – моноклональні антитіла до інтерлейкіну-5. Використовується як додатковий засіб у пацієнтів старше 12 років з тяжкою стійкою БА з вираженою еозинофілією, що не контролюється на Кроці 4 (високі дози ІКС/БАТД).

Ксантини мають відносно низький бронхолітичний ефект та ризик побічної дії при застосуванні у високих дозах, а також деяку протизапальну дію при призначенні низьких доз у довготривалій терапії БА.

Пролонговані теофіліни в низьких дозах при їх додаванні до низьких доз інгаляційних глюкокортикостероїдів (при середній тяжкості персистуючої БА) або до високих доз інгаляційних глюкокортикостероїдів (при тяжкій персистуючій БА) можуть покращувати контроль захворювання. Проте як додаткова терапія до інгаляційних глюкокортикостероїдів теофіліни є менш ефективними, ніж інгаляційні β_2 -агоністи пролонгованої дії.

β_2 -Агоністи пролонгованої дії (сальметерол, формотеролу фумарат) спричиняють довготривалий (більше 12 годин) бронхолітичний ефект та певну протизапальну дію. Їх призначають додатково (замість підвищення дози інгаляційних глюкокортикостероїдів), коли попередньо проведена базова терапія стандартними дозами інгаляційних ГКС недостатня для досягнення контролю над захворюванням.

Для досягнення сталого й повноцінного пригнічення запалення в бронхах призначення β_2 -агоністів пролонгованої дії завжди потрібно комбінувати з прийомом інгаляційних глюкокортикостероїдів. Додавання β_2 -агоністів пролонгованої дії до щоденної терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами зумовлює додаткові позитивні наслідки: зниження кількості симптомів БА, зменшення нічних симптомів, покращення функції легень, зменшення використання β_2 -агоністів короткої дії за вимогою, зменшення кількості загострень. Доведено, що у пацієнтів, у яких астма не контролюється шляхом призначення низьких або середніх доз інгаляційних глюкокортикостероїдів, додаткове призначення β_2 -агоністів пролонгованої дії зумовлює кращий контроль захворювання (покращення ФЗД та зменшення симптомів), ніж збільшення дози інгаляційних глюкокортикостероїдів у 2 та більше разів.

Застосування фіксованих комбінацій (флутиказону пропіонат + сальметерол; будесонід + формотеролу фумарат) робить можливим досягнення високого рівня контролю захворювання у більшості хворих на персистуючу БА середньої тяжкості. Зазвичай використання цих комбінацій менш вартісне, ніж двох лікарських форм окремо. Фіксовану комбінацію

будесонід + формотеролу фумарат завдяки швидкому початку дії (початок дії формотеролу – через 1–3 хвилини після інгаляції) можна застосовувати також за потреби.

Симптоматична терапія: препарати "швидкої допомоги" застосовують для зняття гострого бронхоспазму та інших симптомів БА: насамперед β_2 -агоністи короткої дії (сальбутамола сульфат, фенотерола гідробромід); додатково холінолітик короткої дії (іпратропію бромід); комбіновані препарати - β_2 -агоністи короткої дії + холінолітик короткої дії (фенотерола гідробромід + іпратропію бромід, сальбутамола сульфат + іпратропію бромід).

Після призначення стартової терапії проводиться регулярна оцінка досягнення і збереження контролю БА, а також для зменшення ризику майбутніх ускладнень. Сходінковий підхід до базисної терапії БА, що традиційно використовується для досягнення цілей, представлено у таблиці.

Сходінковий підхід до контролю симптомів та мінімізації майбутніх ризиків.

	Сходінка 1	Сходінка 2	Сходінка 3	Сходінка 4	Сходінка 5
Контролююча терапія, що має перевагу		Низькі дози ІКС	Низькі дози ІКС/ТДБА**	Середні/високі дози ІКС/ТДБА	Звернутись до додаткової терапії, наприклад, тіотропій ^{*,§} , анти-IgE, анти-IL-5*
Інша контролююча терапія	Розглянути низькі дози ІКС	Модифікатори лейкотрієнів (МЛ) Низькі дози теофіліну	Середні/високі дози ІКС Низькі дози ІКС + модифікатори лейкотрієнів (або + теофілін)	Додати тіотропій ^{*,§} Високі дози ІКС + модифікатори лейкотрієнів (або + теофілін)	Додати низькі дози СКС
Терапія для «швидкої допомоги»	КДБА за потребою		КДБА за потребою або низькі дози ІКС/формотерол [#] за потребою		

*Не призначається дітям до 12 років

Низькі дози ІКС/формотерол за потребою тільки для пацієнтів, які отримують низькі дози ІКС/формотерол в якості контролюючої терапії

\$ Тіотропій через інгалятор м'якого туману (RespiMat) в якості додаткової терапії пацієнтам із анамнезом загострень не призначається дітям молодше 12 років

Низькі, середні та високі добові дози ІКС для дорослих.

Препарат	Низькі добові дози (мкг)	Середні добові дози (мкг)	Високі добові дози (мкг)
Беклометазону дипропіонат-CFC	200-500	> 500-1000	> 1000
Беклометазону дипропіонат-HFA	100-200	> 200-400	> 400
Будесонід (СПІ)	200-400	> 400-800	> 800
Циклесонід (HFA)	80-160	> 160-320	> 320
Флютиказону фуруат (СПІ)	100	Не застосовується	200
Флютиказону пропіонат (СПІ, HFA)	100-250	> 250-500	> 500
Мометазону фуруат	110-220	> 220-440	> 440
Триамсинолону ацетонід	400-1000	> 1000-2000	> 2000

Позначення: СПІ – сухопорошковий інгалятор; HFA – гідрофторалкановий пропеллент; CFC – хлорфторвуглецевий пропеллент.

У разі наявності на протязі 3-х місяців контролю за перебігом захворювання від лікування за схемою, яка відповідала визначеному у хворого ступеню контролю БА, можливо поступово ослабити підтримуючу терапію, обережно перейти до лікування за схемою більш низького ступеня, що дасть змогу визначити мінімальний необхідний для підтримання контролю обсяг терапії.

Якщо у хворого за призначеного лікування не отримано належного контролю симптомів і функціональних порушень, слід перейти до лікування за схемою більш вищого класифікаційного ступеня, попередньо впевнитись у правильності виконання хворим призначень лікаря. Пацієнта необхідно інформувати про ранні симптоми загострення БА, навчити його контролювати свій стан, проводити пікфлоуметрію, виробити правила поведінки хворого, що може упередити небажані наслідки від їх порушень.

Критерії ефективності лікування: досягнення контролю захворювання.

Тривалість лікування: базисна терапія проводиться постійно.

Загострення БА

Загострення БА - епізоди прогресуючого утрудненого із скороченням дихання, кашлю, свистячого дихання, скутості грудної клітки, або комбінація цих симптомів, характеризуються зменшенням потоку повітря на видиху (кількісно визначається при вимірюванні $ОФВ_1$ та $ПОШ_{вид}$). Виділяють 4 **ступені тяжкості загострення: легкий, середньої тяжкості, тяжкий та загрозу зупинки дихання.**

Ступені загострення бронхіальної астми

Симптоми	Легкий	Середньої важкості	Важкий	Загроза зупинки дихання
Задишка	При ходьбі Можуть лежати	При розмові, затруднення прийому їжі Переважно сидять	В спокої Вимушене положення - нахил вперед	
Розмова	Речення	Фрази	Слова	-
Свідомість	Можливе збудження	Звичайно збуджені	Звичайно збуджені	Сплутаність
Частота дихання	Підвищена	Підвищена	Частіше 30/хв.	-
Участь допоміжної мускулатури	Звичайно немає	Звичайно є	Звичайно є	Парадоксальне торакоабдомінальне дихання
Свистяче дихання	Помірне, звичайно в кінці видиху	Голосне	Звичайно голосне	Відсутність свисту
Пульс/хв.	< 100 %	100 - 120	>120	Брадикардія
Парадоксальний пульс	Відсутній < 10 mm Hg	Відсутній 10 - 25 mm Hg	Відсутній > 25 mm Hg	Відсутній при м'язовій втомленості
$ПОШ_{вид}$ після прийому бронхолітика, % належних величин або найкращих для хворого	Більше 80 %	60 – 80 %	< 60 % (< 100 л/хв.) або відповідь продовжується <2 годин	
PaO_2	Норма	> 60 mm Hg	< 60 mm Hg	-
$PaCO_2$	< 45 mm Hg	< 45 mm Hg	> 45 mm Hg	-
SaO_2	> 95 %	91 – 95 %	< 90 %	-

Легкої та середньої тяжкості захворювання можуть лікуватись амбулаторно. Якщо пацієнт відповідає на збільшення інтенсивності лікування - потреби в лікуванні у відділенні невідкладної допомоги немає,

пацієнт залишається під наглядом дільничного лікаря. Рекомендуються навчання пацієнта, перегляд терапії, що проводиться.

Тяжкі загострення потенційно загрожують життю хворого, їх лікування потребує тісного медичного моніторингу. Більшість пацієнтів з тяжким загостренням повинні лікувались в умовах стаціонару.

Пацієнти з високим ризиком смерті від БА також потребують підвищеної уваги. Для таких хворих типовим є

- наявність в анамнезі БА, яка потребувала інтубації та механічної вентиляції;
- госпіталізація або звернення за невідкладною допомогою з приводу БА впродовж останнього року;
- застосування в даний час або нещодавнє припинення прийому пероральних глюкокортикостероїдів;
- не застосування в даний час інгаляційних глюкокортикостероїдів;
- підвищена залежність від інгаляційних β_2 -агоністів короткої дії (застосування більше 1 балончика на 200 доз сальбутамолу (або еквівалента) щомісячно);
- анамнез психічних захворювань, психосоціальних проблем, у тому числі застосування седативних препаратів;
- відсутність комплаєнсу та недотримання плану лікування БА.

Критерії важкості загострення астми

Майже смертельна астма	Підвищений PaCO_2 та/або потреба в механічній вентиляції з підвищеним тиском заповнення ^{391 - 393}	
Загрозлива для життя астма	Будь-яка з наступних ознак у пацієнтів з важким загостренням астми:	
	Клінічні ознаки	Виміри
	Зміни рівня свідомості	ПОШвид. < 33 % від персонально найкращої або прогнозованої
	Виснаження	$\text{SaO}_2 < 92 \%$
	Аритмія	$\text{PaO}_2 < 8 \text{ кПа}$
	Гіпотонія	"нормальний" PaCO_2 (4.6 - 6.0 кПа)
	ціаноз	
	"Німа легеня" (відсутність дихальних шумів)	

	Недостатні дихальні зусилля	
Важке загострення астми	Будь-який показник з наступних: - ПОШвид 33 - 50 % від персонально найкращої або прогнозованої - Частота дихання ≥ 25 /хв. - Частота серцевих скорочень ≥ 110 /хв. - Нemoжливiсть закінчити речення "на одному диханні"	
Помірне загострення астми	- Збільшення симптомів - ПОШвид. > 50 - 75 % від персонально найкращої або прогнозованої - Немає ознак важкого загострення астми	
Нестабільна астма	- Тип 1: Значна варіабельність ПОШвид. (денна варіабельність > 40 % Впродовж більше 50 % часу впродовж більше 150 днів), незважаючи на інтенсивну терапію - Тип 2: раптові тяжкі напади на фоні добре контрольованої астми	

Лікування та відповідь на лікування необхідно безпосередньо моніторувати (клінічні симптоми, об'єктивні ознаки) поки функціональні показники (ОФВ₁, ПОШ_{вид}) не повернуться до найкращих для пацієнта (в ідеалі), або не стабілізуються.

На амбулаторному етапі початкова терапія: збільшення дози інгаляційних b₂-агоністів 2 - 4 вдихи кожні 20 хвилин на протязі першої години. Після 1 години необхідно переглянути дозу в залежності від тяжкості загострення. Лікування необхідно корегувати враховуючи також індивідуальну відповідь пацієнта. Рекомендується застосування дозованих інгаляторів через спейсер, або, при можливості, розчинів бронхолітиків через небулайзер. Якщо відповідь пацієнта на бронхолітичну терапію повна (ПОШ_{вид} зростає > 80 % від належного або кращого для хворого і триває 3 - 4 години), потреби у введенні інших ліків немає. При неповній відповіді: продовжити прийом інгаляційних b₂-агоністів - 6 - 10 вдихів кожні 1 - 2 години; додати оральні ГКС (0,5 - 1 мг/кг преднізолона або еквівалентні дози інших оральних ГКС протягом 24 годин, додати інгаляційні холінолітики; можливо застосування комбінованих форм: інгаляційні холінолітики + інгаляційні b₂-агоністи; консультація лікаря).

При низькому ефекті: продовжити прийом інгаляційних b₂-агоністів - до 10 вдихів (краще через спейсер) або повну дозу через небулайзер з інтервалами менше години; додати інгаляційні холінолітики; можливо

застосування комбінованих форм: інгаляційні холінолітики + інгаляційні β_2 -агоністи; додати пероральні ГКС; негайно звернутись по невідкладну допомогу, викликати "швидку допомогу".

Тяжкі загострення загрожують життю хворого і потребують лікування у стаціонарі (відділенні невідкладної допомоги). Початкова терапія: киснетерапія, інгаляційні β_2 -агоністи швидкої дії постійно протягом 1 години (рекомендується через небулайзер); системні ГКС. Повторна оцінка через 1 годину із корегуванням терапії: якщо загострення відповідає середньотяжкому ступеню: киснетерапія; інгаляційні β_2 -агоністи + холінолітики кожної години; оральні ГКС; продовжувати лікування впродовж 1 - 3 год. до покращення стану.

При наявності в анамнезі факторів ризику біля-фатальної БА; $\text{ПОШ}_{\text{вид}} < 60\%$ від належного або кращого для хворого, виражених проявах симптомів в стані спокою, ретракції грудної клітки; відсутності клінічного покращення після початкового лікування: киснетерапія; інгаляційні β_2 -агоністи + холінолітики; системні ГКС.

Повторна оцінка через 1 - 2 години: при доброму ефекті на протязі 1 - 2 годин після останньої лікарської маніпуляції - виписати додому. В домашніх умовах: продовжити лікування інгаляційними β_2 -агоністами; рекомендуються, у більшості випадків, оральні ГКС; рекомендується комбіновані інгалятори; освіта пацієнта (правильність прийому препаратів, перегляд індивідуального плану лікування, активне медичне спостереження).

При неповній відповіді: киснетерапія; інгаляційні β_2 -агоністи $\pm$ холінолітики; системні ГКС; рекомендуються ксантини в/в; моніторинг $\text{ПОШ}_{\text{вид}}$, сатурації кисню в артеріальній крові (далі - SaO_2), частоти пульсу.

При неефективній терапії на протязі 1 - 2 год. направити у відділення інтенсивної терапії: киснетерапія; інгаляційні β_2 -агоністи + холінолітики; ГКС в/в; β_2 -агоністи п/ш, в/м, в/в; ксантини в/в; можлива інтубація та штучна вентиляція легень (далі - ШВЛ).

Невідкладна допомога при нападі БА

- 1) Припинити контакт з алергеном
- 2) Застосувати будь-який інгаляційний β_2 -адреноміметик короткої дії
- 3) Повторне застосування через 10-15 хв.
- 4) При неефективності повторне застосування через 10-15 хв., а також в/в введення еуфіліну, преднізолону, крапельне введення ізотонічного розчину натрію хлориду
- 5) При відсутності ефекту інфузійне крапельне введення глюкокортикостероїдів, можливе застосування адреноміметиків
- 6) При неефективності – штучна вентиляція легень з бронхолаважем.

Алгоритм лікування загострення БА

Ведення загострення астми тяжкої форми у дорослих в загальній практиці			
Багатьом смертям від астми можна запобігти. Затримка може бути фатальною. Фактори, що ведуть до несприятливих результатів, включають: - Клінічний персонал. - Неможливість оцінити тяжкість об'єктивними вимірами. - Пацієнти та родичі не в змозі оцінити ступінь тяжкості. - Недостатнє застосування кортикостероїдів. Розглядайте кожну надзвичайну ситуацію при астмі як загострення астми тяжкої форми, поки не буде виявлено щось інше.		Оцініть і запишіть: - пікова швидкість видиху (ПОШ_{вид.}); - симптоми і відповідь на саме лікування; - частоту серцевих скорочень і частоту дихання; - насичення киснем (за пульсоксиметрією). Увага: Пацієнти з тяжким чи небезпечним для життя нападом можуть мати всі порушення, перераховані нижче, але не повинні засмучуватися. Наявність будь-яких порушень повинна насторожити лікаря.	
Помірне загострення астми		Загострення астми тяжкої форми	Загрозлива для життя астма
ПОЧАТКОВА ОЦІНКА			
ПОШ _{вид.} > 50 - 75 % чи кращий від належного		ПОШ _{вид.} 33 - 50 % чи кращий від належного	ПОШ _{вид.} < 33 %
↓		↓	↓
ПОДАЛЬША ОЦІНКА			
- SaO₂ ≥ 92 %. - Мова нормальна. - Дихання <25 вдихів/хв. - Пульс <110 уд/хв.		- SaO₂ ≥ 92 %. - Не може закінчити речення на одному диханні. - Дихання ≥ 25 вдихів/хв.	- SaO₂ ≥ 92 %. - "Німа" легень, ціаноз або недостатні дихальні зусилля.

		- Пульс ≥ 110 уд/хв.		- Аритмія або гіпотензія. - Виснаження, зміна свідомості.
↓		↓		↓
ВЕДЕННЯ				
Лікуйте вдома або в стаціонарі і ОЦІНЮЙТЕ ВІДПОВІДЬ НА ЛІКУВАННЯ		Розгляньте госпіталізацію		Організуйте термінову ГОСПІТАЛІЗАЦІЮ
↓		↓		↓
ЛІКУВАННЯ				
Бета 2-бронходилататори: через спейсер (4 вприскування спочатку і ще 2 вприскування кожні 2 хв. в залежності від відповіді максимум до 10 вприскувань) Якщо ПОШ _{вид} > 50 - 75 % від належного/найкращого: - дайте преднізолон 40 - 50 мг; - Продовжуйте підвищувати сходинок лікування Якщо хороша відповідь на початкове лікування (симптоми зменшилися, дихання і пульс врегульовані і ПОШ _{вид} > 50 %), продовжуйте як і раніше або підвищуйте сходинок лікування і продовжуйте преднізолон		- Кисень для підтримки SaO ₂ 94 - 98 %, якщо доступний. - Бета2-бронходилататор: через спейсер 4 вприскування спочатку в подальшому 2 вприскування кожні 2 хв. в залежності від відповіді не більше 10. - Преднізолон 40 - 50 мг або в/в, гідрокортизон 100 мг. - Якщо немає відповіді при тяжкому загостренні астми: Госпіталізація.		• Кисень для підтримки SaO ₂ 94 - 98 %. • Бета2-бронходилататор і іпратропію бромід: - через спейсер (4 вприскування спочатку і далі по 2 вприскування кожні 2 хв. в залежності від відповіді, не більше 10); - преднізолон 40 - 50 мг або в/в гідрокортизон 100 мг негайно.
↓		↓		↓
Госпіталізуйте, якщо є: - небезпечні для життя ознаки; - ознаки тяжкого загострення астми зберігаються після первинного лікування; - в анамнезі попереднє важке загострення астми. Знизити поріг для	=>	При необхідності госпіталізації: - залишайтеся з пацієнтом до прибуття швидкої допомоги; - передайте письмову оцінку та деталі направлення до лікарні; - небулізація бета2-бронходилататорами з	=>	Спостерігайте за пацієнтом після лікування або виписування з лікарні: - огляд лікарем загальної практики впродовж 48 годин; - моніторуйте симптоми і ПОШ _{вид} ; - перевірте техніку інгаляції;

госпіталізації, якщо напади вдень або вночі, останні нічні симптоми або госпіталізація, попередні тяжкі напади, пацієнт не в змозі оцінити власний стан або важливість соціальних обставин.		застосуванням небулайзера з керованим киснем в машині швидкої допомоги.		- письмовий план дій при астмі; - розгляньте фактори, які потенційно можна попередити, щоб уникнути госпіталізації.
---	--	---	--	--

Профілактика.

Первинна – запобігання розвитку БА. При спадковому анамнезі максимально обмежувати контакт з потенційними алергенами, жорсткий контроль за проведенням щеплень, адекватна та швидка терапія інфекційних захворювань респіраторного тракту, обмежене застосування лікарських засобів.

Вторинна – виключення контакту з провокуючими факторами: зміна умов роботи, проживання, гіпосенсибілізація, дотримання базисної терапії

Прогноз – Залежить від перебігу та важкості БА.

Працездатність – Зміна умов роботи, якщо має місце контакт з алергеном, при інтермітуючій персистуючій легкій (можлива 3 група інвалідності). БА середнього ступеня важкості – (можлива 2 група інвалідності), тяжка – можлива 1 група інвалідності.

V. Контрольні питання.

1. БА – визначення.
2. Фактори ризику розвитку БА/
3. Класифікація БА.
4. Поняття контролю БА
5. Об'єктивне клінічне обстеження хворих на БА.
6. Критерії порушення функції зовнішнього дихання
7. Критерії діагностики бронхіальної астми .
8. Принципи лікування хворих на БА

9. Можливості медикаментозного контролю БА
10. Покроковий підхід до базисної терапії хворих на БА.
11. Критерії ефективності лікування
12. Ступені загострення бронхіальної астми
13. Критерії важкості загострення астми
14. Лікувальна тактика при загостреннях БА
15. Невідкладна допомога при нападі БА.
16. Прогноз та профілактика БА.

VI. Зразки тестових завдань.

1. Які аускультативні дані характерні для приступу БА :
 - A. поява бронхіального дихання
 - B. поява крепітації
 - C. поява дрібнопухирчастих неголосних хрипів
 - D. поява сухих свистячих хрипів
 - E. поява ослабленого

2. Що з нищеперерахованого не відноситься до клінічної картини астматичного стану?
 - A. Обструкція дихальних шляхів
 - B. Резистентність до бронхолітиків
 - C. Розвиток гострого легеневого серця
 - D. Вологі хрипи
 - E. Все перераховане

3. Характер харкотиння при бронхіальній астмі:
 - A. пінисте рожевого забарвлення;
 - B. слизисте, багато еозинофілів, кристали Шарко-Ле- йдена, спіралі Куршмана;
 - C. тришарове, багато лейкоцитів;
 - D. слизисто-гнійне з великою кількістю нейтрофільних лейкоцитів;
 - E. «малинове желе».

4. Хвора К., 21 рік, працює фармацевтом, через два місяці початку роботи стала відмічати першіння в горлі, надсадний сухий кашель, а пізніше

з'явилися напади ядухи. У вихідні дні симптоми суттєво зменшуються. На момент огляду у хворої розвинувся напад ядухи, який було знято інгаляцією сальбутамолу. Об'єктивно – дихання над легеньми послаблено, видих подовжений, розсіяні сухі свистячі хрипи. ЧД - 16/хв, ЧСС - 100/хв. Ваш попередній діагноз?

- A Бронхіальна астма
- B Хронічний бронхіт
- C Медикаментозна хвороба
- D Спонтанний пневмоторакс
- E ХОЗЛ

5. У пацієнта з легким персистуючим перебігом бронхіальної астми наступило загострення захворювання. Ваші рекомендації?

A. Збільшити дозу бета-2-агоніста короткої дії, не збільшуючи при цьому дозу інгаляційного глюкокортикостероїда

B. Провести пробу з бронхолітиком, а потім збільшити дозу інгаляційного глюкокортикостероїда та бета-2-агоніста

C. Провести провокаційну пробу з гістаміном, а потім збільшити дозу інгаляційного глюкокортикостероїда та бета-2-агоніста

D. Збільшити дозу інгаляційного глюкокортикостероїда, бета-2-агоніста, а потім провести провокаційну пробу з гістаміном

E. Збільшити дозу інгаляційного глюкокортикостероїда, бета-2-агоніста короткої дії

6. У хворого 35 років відмічаються нечасті (рідше 1 разу на тиждень) напади ядухи, які легко знімаються інгаляцією бета2- симпатоміметиків короткої дії. В період нападу в легенях вислуховуються сухі свистячі хрипи, в проміжках між нападами ядухи ОФВ1 більше 80\% від належної. У даного хворого:

A. Інтермітуюча бронхіальна астма.

B. Легка персистуюча астма

C. Персистуюча астма середньої важкості

D. Важка персистуюча астма

E. Дана інформація недостатня для визначення важкості бронхіальної астми

7. У хворого важкий приступ бронхіальної астми триває більше 1 години, не дивлячись на застосування бета-адреноміметиків інгаляційно та

довенно, еуфіліну та антихолінергічних середників. Якими медикаментами необхідно доповнити невідкладну терапію?

- A. Бета-адреноблокатори довенно
- B. Кортикостероїди інгаляційно
- C. Антигістамінні середники
- D. Кортикостероїди довенно
- E. Нестероїдні протизапальні препарати

8. У хворого 35 років відмічаються нечасті (рідше 1 разу на тиждень) напади ядухи, які легко знімаються інгаляцією бета2- симпатомиметиків короткої дії. В період нападу в легенях вислуховуються сухі свистячі хрипи, в проміжках між нападами ядухи ОФВ1 більше 80% від належної. У даного хворого:

- A. Інтермітуюча бронхіальна астма.
- B. Легка персистуюча астма
- C. Персистуюча астма середньої важкості
- D. Важка персистуюча астма
- E. Дана інформація недостатня для визначення важкості бронхіальної астми

9. Фактор, що не бере участі у механізмі ядухи при бронхіальній астмі:

- A. альвеолярний набряк;
- B. набряк слизової оболонки бронхів;
- C. бронхоспазм;
- D. підвищена секреція слизу;
- E. порушення виділення мокротиння.

10. При загостренні БА середньотяжкого ступеня застосовується все, крім:

- A. додати інгаляційні холінолітики;
- B. продовжити прийом інгаляційних β_2 -агоністів, 6–10 вдихів кожні 1–2 години;
- C. додати пероральні ГКС (0,5–1 мг/кг метилпреднізолону);
- D. можливе застосування комбінованих форм: інгаляційні холінолітики + інгаляційні β_2 -агоністи;
- E. інгаляції β_2 -агоніста, 2–4 вдихи кожні 3–4 години протягом 24–48 годин.

Зразки ситуаційних задач

1. Хворий М., 42 років, скаржиться на приступ ядухи, сухий кашель. Хворіє 5 років. Приступи виникають частіше вночі, раптово, один-два рази в тиждень, продовжуються до 2-3 годин. При огляді: положення хворого змушене: сидить, спираючись руками об стіл. У подиху бере участь допоміжна мускулатура. Подих гучний зі свистом. Грудна клітка трохи розширена, нижні границі легень опущені. Подих везикулярний, ослаблений, на видиху багато сухих свистячих хрипів і хрипів, що дзижчать. Тони серця приглушені. Живіт без особливостей.

Ваш попередній діагноз, діагностична та лікувальна тактика?

2. Хвора 44 р. скаржиться на приступ ядухи, що виник раптово вночі. Захворення пов'язує з переохолодженням. Хворіє понад 10 років. Грудна клітка бочкоподібної форми. Перкусія - коробковий звук. Аускультация - велика кількість сухих хрипів. В крові - помірний лейкоцитоз, еозинофілія до 10%. Рентгенобстеження - підвищення прозорості легеневих полів.

Ваш попередній діагноз, діагностична та лікувальна тактика?

3. Хвора К., 22 роки, поступила у лікарню зі скаргами на напади ядухи до 3-4 раз на добу, вночі кожен день, кашель з виділенням густого прозорого харкотиння, задишку. При огляді: ціаноз губ, грудна клітка бочкоподібної форми, набряклі шийні вени, тахікардія (110 за хвилину). Тони серця ослаблені. Перкуторно - над легеньми коробковий звук. Дихання ослаблене, видих подовжений. З обох сторін маса сухих свистячих хрипів.

Ваш попередній діагноз, діагностична та лікувальна тактика?

4. Хвора С., 25 років, відчула себе погано в приміщенні аптеки. Стоїть, спираючись на підвіконня з фіксованим плечовим поясом. Об'єктивно – обличчя одутловате, вдих короткий, видих подовжений ЧД - 12/хв, ЧСС – 100 за хв., АТ - 100/70 мм рт.ст., над легеньми при перкусії коробочний відтінок перкуторного звуку. При аускультатії - дихання везикулярне, жорстке, сухі, свистячі хрипи, більше на видиху. Сog – акцент II тону над легеневою артерією. Живіт без особливостей.

Ваш попередній діагноз, діагностична та лікувальна тактика?

5. Хворий 49 р., скаржиться на ядуху, кашель. Харкотиння не виділяє. Неодноразово застосовував сальбутамол, інтал, але без ефекту. Об'єктивно: сидить, спираючись на стіл. Ціаноз обличчя, акроціаноз.

Периферичних набряків немає. Дихання поверхнєве, затруднене, місцями не вислуховується; розсіяні хрипи, значно подовжений видих. Тони серця приглушені, тахікардія. Пульс - 112/хв., АТ - 110/70 мм рт. ст. Печінка біля краю реберної дуги.

Ваш попередній діагноз, діагностична та лікувальна тактика?

VIII. Література.

Основна:

1. Передерій В. Г. Основи внутрішньої медицини : підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. Т. 1. Захворювання органів дихання. Захворювання органів травлення. Захворювання системи крові і кровотворних органів. Захворювання ендокринної системи / В. Г. Передерій, С. М. Ткач. - Вінниця : Нова книга, 2018. - 640 с.
2. Передерій В. Г. Основы внутренней медицины : учебник. Т. 1. Заболевания органов дыхания. Заболевания органов пищеварения. Заболевания системы крови и кроветворных органов. Заболевания эндокринной системы / В. Г. Передерий, С. М. Ткач. - Киев : [б. и.], 2018. - 784 с.

Додаткова:

1. Бронхіальна астма. Хронічне обструктивне захворювання легень. в світлі сучасних рекомендацій GINA (2017), SIGN 153 (2016), GOLD (2017), NICE (2010) / Фещенко Ю. І. // К.: ТОВ «Доктор-Медіа-Груп», 2018. – 220 с.
2. Внутрішня медицина: Порадник лікарю загальної практики: навчальний посібник. / А.С. Свінціцький, О.О. Абрагамович, П.М. Боднар та ін.; За ред. проф. А.С. Свінціцького. – ВСВ «Медицина», 2014. – 1272 с.
3. Наказ МОЗ України від 08 жовтня 2013 р. № 868 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі». Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма».
4. Бронхіальна астма/ М.С. Регеда [та ін] ; ЛМНУ ім Данила Галицького. – Л.: 2012.-147с.

5. Практикум з внутрішньої медицини. Пульмонологія. / В.Г. Передерій, Л.В. Дудар, А.С. Свінціцький та ін. — Вінниця.: ПП Балюк І.Б., 2010. — 149 с.

Тема: Хронічне обструктивне захворювання легень.

Кількість навчальних годин – 3

I. Актуальність теми.

Згідно зі статистичними даними у світі нараховується близько 600 млн. пацієнтів на хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ), щорічно від цієї патології вмирає 3 млн. чоловік. За офіційною статистикою, в Україні це 41,2 на 100 000 населення. У загальній структурі смертності ХОЗЛ займає 5-е місце у світі, 4-е – у США, поступаючись тільки інфаркту міокарда, злоякісним новоутворенням і інсульту та 12-е місце серед причин інвалідності. Рівень захворюваності на цю патологію в Україні становить близько 260 осіб на 100 000 населення, тобто 4-4,5 %. Водночас об'єктивніші дані європейських країн свідчать про велику поширеність ХОЗЛ - близько 10-12 %.

На точність даних про смертність впливають недостатнє розпізнавання та гіподіагностика ХОЗЛ. Незважаючи на те, що ХОЗЛ часто є основною причиною смерті, її частіше вказують як додаткову причину або взагалі не згадують в свідоцтві про смерть. В дійсності в більшості країн ХОЗЛ є однією з найважливіших причин смерті. За прогнозами «Дослідження глобального збитку від захворювань», ХОЗЛ, яка займала 6-е місце за кількістю смертей у 1990 р., до 2030 р. вийде на 4-е місце. В Україні смертність в 2011р. від ХОЗЛ у містах склала 13,7 на 100тис. населення, (у 2000р. - 30, у 2005 - 21,2), у сільській місцевості цей показник є вищим більш ніж у 3 рази: в 2011 р. - 46,4 (у 2000 р. - 101,3, 2005 - 74).

II. Навчальні цілі заняття.

Мати уявлення (α -I):

- про поширеність ХОЗЛ, морфологічні основи розвитку ХОЗЛ та формування емфіземи легень, хірургічні методи лікування ускладнень

Знати (α -II):

- визначення ХОЗЛ,

- основні етіологічні чинники,
- патогенетичні механізми прогресування захворювання,
- класифікацію,
- особливості клінічного перебігу ХОЗЛ,
- роль клінічних, лабораторних, інструментальних методів дослідження в діагностиці захворювання,
- ускладнення і їх профілактику,
- прогноз, підходи до лікування та алгоритми лікування ХОЗЛ

Уміти (α -III):

- провести клінічне обстеження хворого на ХОЗЛ,
- встановити і обґрунтувати попередній діагноз,
- скласти план обстеження,
- провести диференційний діагноз,
- оцінити і інтерпретувати результати лабораторних і інструментальних методів обстеження,
- сформулювати і обґрунтувати клінічний діагноз,
- призначити рекомендоване лікування.

III. Цілі розвитку особистості (виховні цілі):

Обговорити деонтологічні аспекти при роботі лікаря з хворим на ХОЗЛ. Психологічні проблеми і питання зниження якості життя пацієнта з ХОЗЛ, роль лікаря в їх корекції. Правові аспекти і питання професійної відповідальності лікаря у визначенні тактики лікування і працездатності пацієнта.

IV. Зміст теми заняття.

ХОЗЛ - захворювання, яке можна запобігти і лікувати, що характеризується персистуючими респіраторними симптомами і обмеженням швидкості повітряного потоку внаслідок патології дихальних шляхів та/або

альвеол, причиною якого, як правило, є значний вплив патогенних часток або газів . [GOLD, 2019-2021].

Ключовими моментами ХОЗЛ є:

- Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є поширеною недугою, яку можна запобігти і лікувати, характеризується персистуючими респіраторними симптомами і обмеженням повітряного потоку, що виникають внаслідок аномалій дихальних шляхів та/або альвеол, як правило, викликаних значним впливом шкідливих часток і газів.
- Найбільш поширеними респіраторними симптомами є задишка, кашель та/або продукція мокроти. Ці симптоми не завжди відзначаються пацієнтами.
- Основним фактором ризику ХОЗЛ є куріння тютюну, але хворобу можуть спричинити і інші екологічні впливи, зокрема, забруднення повітря. Розвитку ХОЗЛ сприяють генетичні аномалії, порушення розвитку легень та прискорене старіння.
- ХОЗЛ може включати періоди гострого погіршення респіраторних симптомів, які називаються загостреннями.
- У більшості хворих ХОЗЛ асоціюється з суттєвими супутніми хронічними захворюваннями, що підвищує рівень смертності.

Хронічне обмеження швидкості повітряного потоку при ХОЗЛ викликається [GOLD 2015-2021]:

- ураженням дрібних бронхів (обструктивний бронхіоліт): запалення бронхів, ремоделювання бронхів;
- деструкцією паренхіми легенів (емфізема): втрата альвеолярних зв'язків, зменшення еластичної тяги;
 - при цьому ступінь переважання того або іншого механізму розрізняється у різних хворих.

У переглядах GOLD з 2017 року до цих двох компонентів патогенезу був доданий третій - позалегенові системні ефекти, до яких призводить ХОЗЛ поряд з ураженням легень. Системні порушення при ХОЗЛ є важливою частиною «порочного кола», значно обтяжують перебіг захворювання та потребують постійної уваги при веденні хворих.

До них належать: підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань, кахексія з втратою жирової маси, атрофія скелетної мускулатури та її слабкість, метаболічний синдром, остеопороз, депресія, анемія, бронхоектази, ГЕРХ, порушення когнітивних функцій.

Раніше у визначеннях особливе значення надавалося термінам «емфізема» і «хронічний бронхіт», які не включені у сучасне визначення ХОЗЛ. Емфізема, або деструкція газообмінної поверхні легенів (альвеол), - патоморфологічний термін, який часто (проте некоректно) використовується в клінічній практиці і описує тільки одну з багатьох структурних змін, що розвиваються при ХОЗЛ. Хронічний бронхіт, тобто наявність кашлю та продукції мокротиння протягом не менше 3 місяців на протязі кожного з двох послідовних років, залишається терміном, який застосовується як для клінічних, так і для епідеміологічних цілей. Однак слід розуміти, що хронічний бронхіт (хронічний кашель і продукція мокротиння) - це самостійна хвороба, яка може передувати розвитку ХОЗЛ або супроводжувати його, викликати або посилювати стійку бронхіальну обструкцію. При хронічному бронхіті спірометричні показники можуть бути нормальними, якщо запальний процес обмежується тільки бронхами великого і середнього діаметру, без залучення дрібних бронхів і бронхіол.

Етіологія. Тютюнопаління (індекс паління - 10 - 20 пачко-років); промислові та побутові шкідливі викиди (повітряні поллютанти), професійні шкідливості (неорганічний та органічний пил, хімічні агенти і дим, теплове та холодове навантаження на органи дихання), інфекції. Спадковий дефіцит альфа-1-антитрипсину, дефект гену, що кодує матриксну металлопротеїназу 12 (MMP12) та ін., гіперреактивність бронхів.

ХОЗЛ розвивається зазвичай у спадково схильних осіб (вроджений дефіцит альфа-1 - антитрипсину, дефект гену матричної металопротеїнази, гіперреактивність бронхів та інші ендogenous чинники ризику) при впливі екзогенних чинників ризику - активного або пасивного паління, забруднення повітряного середовища, професійних чинників (пил, хімічні подразники), несприятливої атмосфери житла (кухонний чад, побутова хімія).

Дослідження останніх років підтверджують, що розповсюдженість ХОЗЛ майже однакова серед жінок та чоловіків (жінки палять все більше, і є дослідження, згідно яких жінки більш чутливі до негативного впливу паління, ніж чоловіки).

Патогенез. Патогенетичну основу ХОЗЛ складає хронічний запальний процес трахеобронхіального дерева, легеневої паренхіми і судин, при якому виявляються підвищення кількості макрофагів, CD8+(цитотоксичних) Tc1-лімфоцитів та нейтрофілів. Морфологічно в трахеобронхіальному дереві запальні клітини інфільтрують поверхневий епітелій, розширюються слизові залози і збільшується кількість келихоподібних клітин, що веде до гіперсекреції слизу. У дрібних бронхах і бронхіолах запальний процес відбувається циклічно зі структурним ремоделюванням бронхіальної стінки, що характеризується підвищенням змісту колагену й утворенням рубцевої тканини, що призводить до стійкої обструкції дихальних шляхів. Запалення в легенях продовжується навіть після припинення паління, механізми цього неясні, але можливо, в цьому грають важливу роль аутоімунні процеси та персистуюча інфекція.

Поступово формується обструктивна емфізема легень і пов'язана з цим редукція капілярного кровотоку. Судинні зміни полягають у потовщенні інтими з наступним збільшенням числа гладком'язих клітин і колагену, та незворотнім потовщенням судинної стінки.

В результаті розвивається бронхіальна обструкція, основними компонентами якої є:

- 1) запалення слизової оболонки бронхів;

- 2) надмірна кількість зміненого (зазвичай більш щільною) слизу, тобто гіпер- і дискрінія;
- 3) стенозування та фіброз (рарифікація) бронхів;
- 4) бронхоспазм.

Компоненти обструкції перераховані в порядку значимості їх вкладу в обмеження повітряного потоку. Для бронхоспазму цей вклад складає до 10-15%, що обумовлено тонічною дією вагуса, а також впливом біологічно активних речовин, що мають бронхоконстрикторну дію (лейкотрієни, простагландини, серотонін).

Порівнюючи ХОЗЛ і бронхіальну астму (БА), слід зазначити, що хронічне запалення дихальних шляхів характерно як для ХОЗЛ, так і для БА, але в розвитку цих захворювань приймають участь різні запальні клітини та медіатори, що, в свою чергу, обумовлює різницю у фізіологічних ефектах, симптомах та відповіді на лікування. Так, наприклад, серед компонентів обструктивного синдрому у хворих на астму перше місце займає бронхоспазм, а не еозинофільне запалення. Однак у деяких пацієнтів із ХОЗЛ визначаються також ознаки астми та можливий змішаний характер запалення зі збільшенням рівня еозинофілів, що суттєво впливає на вибір препаратів базисної терапії ХОЗЛ.

У розвитку ХОЗЛ існує послідовна етапність: захворювання починається з гіперсекреції слизу з наступним порушенням функції миготливого епітелію, розвивається бронхіальна обструкція, що призводить до формування емфіземи легень, дихальної недостатності, прогресуючому порушенню газообміну, що провокує розвиток системних ускладнень і супутніх захворювань, в першу чергу серцево-судинних, легеневої гіпертензії і розвитку хронічного легеневого серця. Системні ускладнення та асоційовані супутні захворювання – основна причина смерті хворих на ХОЗЛ.

Клінічна картина

Хронічний кашель:

- 1) часто є першим симптомом у розвитку ХОЗЛ;

- 2) спочатку може виникати інколи, з часом - турбує щоденно;
- 3) частіше турбує вдень, рідше - вночі; може бути непродуктивним, без виділення мокротиння; в деяких випадках може бути відсутнім.

Виділення мокротиння - зазвичай в невеликій кількості, слизового характеру, після кашлю. Поява жовто-коричневої гнійної мокротині із збільшенням її кількості свідчить про розвиток загострення захворювання інфекційного характеру.

Задишка - прогресуюча (посилюється поступово впродовж років); персистуюча (турбує хворого щоденно); виникає чи погіршується при фізичному навантаженні, що спричиняє його погану переносимість; в подальшому виникає в спокої і значно обмежує життєдіяльність хворого; посилюється під час респіраторних інфекцій; може відчуватися хворим як необхідність додаткового зусилля при диханні, дихальний дискомфорт, стиснення грудної клітки, часте дихання.

У міру прогресування ХОЗЛ розвиваються його системні ускладнення:

- Зменшення маси скелетної мускулатури, кахексія.
- Остеопороз.
- Анемія.
- Серцево-судинна патологія (ІХС, порушення ритму, артеріальна гіпертензія, серцева недостатність) зі збільшенням ризику кардіоваскулярних ускладнень (інфаркт міокарду, інсульт).
- Депресія.
- Рак легень
- Інфекції, особливо респіраторні.
- Метаболічний синдром і цукровий діабет.
- Бронхоектази.
- ГЕРХ.
- Порушення когнітивних функцій.

Фізикальні ознаки. Найбільш характерними фізикальними ознаками у хворого на ХОЗЛ з тяжким перебігом є деяка синюшність шкіри та слизових,

обумовлена еритроцитозом і ціанозом, який при ізольованій дихальній недостатності має дифузний характер. При огляді форма грудної клітки на ранніх етапах захворювання не змінена, в подальшому з розвитком емфіземи вона набуває бочкоподібної форми з тупим епігастральним кутом, горизонтальним розташуванням ребер, збільшенням передньозаднього розміру грудної клітки, вибуханням надключичних ямок. Перкуторний звук при емфіземі легень набуває коробочного відтінку.

При аускультатії легень відзначається подовження видиху. Характер дихальних шумів залежить від переважання наявної патології: для хронічного бронхіту властиво жорстке дихання, коли видих чується так само, як і вдих, а з розвитком емфіземи легень дихання стає ослабленим (ватним).

Ознаки хронічної бронхіальної обструкції:

- 1) Задихка при фізичному навантаженні.
- 2) Задихка під впливом подразників (температура, дим).
- 3) надсадний, малопродуктивний кашель.
- 4) Подовження фази видиху при спокійному і форсованому диханні.
- 5) Свистячі сухі хрипи на видиху, в основному лежачи.
- 6) Симптоми обструктивної емфіземи легень (синдром гіперінфляції).
- 7) Результати функціональних досліджень стану зовнішнього дихання: різке зниження значень швидкісних показників - форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) та обсягу форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1).

Лабораторні дослідження мало інформативні. Гострофазові показники крові навіть при тяжкому загостренні виражені слабо і можуть бути відсутніми. При вираженій дихальній недостатності розвивається компенсаторний еритроцитоз.

Рентгенологічні ознаки

При рентгенологічному дослідженні - збільшення площі легеневих полів, посилення їх прозорості, низьке стояння і сплюснення купола діафрагми, вузька тінь серця, збільшений ретростернальний повітряний простір, іноді визначаються емфізематозні булли.

ЕКГ при розвитку хронічного легеневого серця - ознаки гіпертрофії правого шлуночка і перевантаження правого передсердя.

Дослідження ФЗД. Спірометрія потрібна для верифікації діагнозу ХОЗЛ і моніторингу прогресування захворювання.

Вимірювання газів артеріальної крові – було раніше рекомендовано у пацієнтів при ОФВ1 <35% від належного [GOLD 2011-2016], згідно з рекомендаціями останніх переглядів [GOLD 2017-2021] дослідження показано при сатурації менше 92%.

Діагностика ХОЗЛ на даний час [GOLD 2021] ґрунтується на клінічній симптоматиці (задишка, що має хронічний і прогресуючий характер, хронічний кашель, мокротиння) у пацієнтів, що мають чинники ризику (куріння, професійні шкідливості та ін.), з подальшим підтвердженням діагнозу показниками спірометрії (рис . 1).

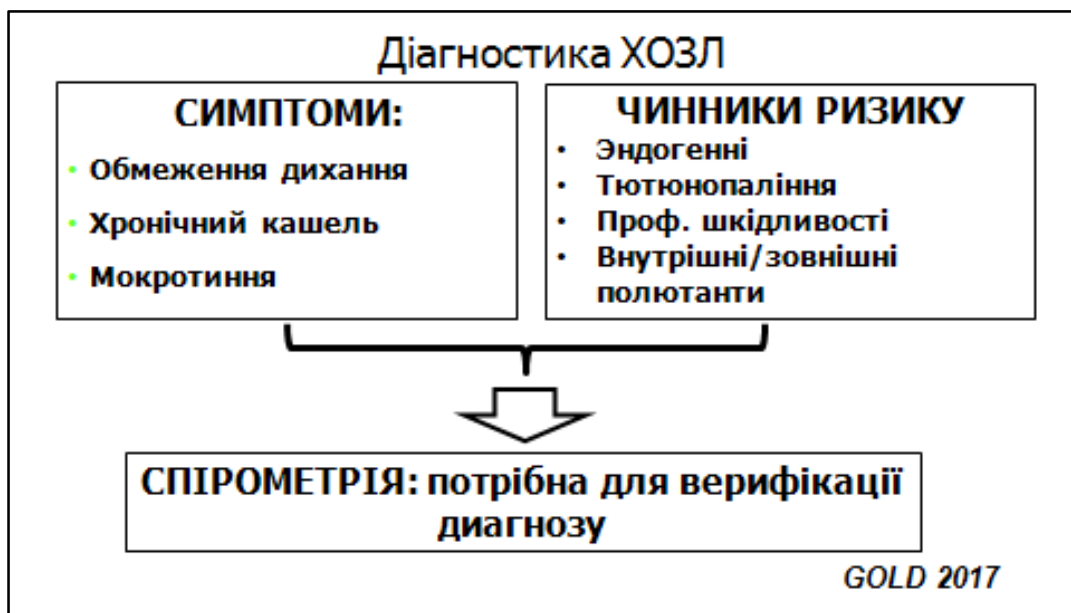


Рис.1. Напрямок до діагнозу «ХОЗЛ» [GOLD 2017-2021].

Таким чином, ХОЗЛ слід виставляти всім пацієнтам, які відзначають поступово прогресуючу з часом задишку при фізичних навантаженнях, хронічний кашель з виділенням невеликої кількості мокротиння і мають фактори ризику цього захворювання (насамперед тютюнопаління).

Спірометрія проводиться для верифікації діагнозу, так як підтверджує наявність обмежень швидкісних і об'ємних показників повітряного потоку,

що проявляються у хворого задишкою.

Додаткові дослідження, рекомендовані при ХОЗЛ:

- Спірометрія - ОФВ1/ФЖЄЛ $<70\%$ після прийому інгаляційного бронхолітика короткої дії (наприклад, салбутамол 400мкг). Тест з бронхолітиками на зворотність обструкції на сьогодні не грає визначальної ролі а ні в диференціальній діагностиці астми і ХОЗЛ, а ні в виборі лікування (GOLD 2011-2021) і тому не рекомендований для діагностики ХОЗЛ.
- Пульсоксиметрія - всім пацієнтам з ОФВ1 $< 35\%$ від належних або при підозрі на легеневу або правошлуночкову недостатність, а при сатурації менше 92% - визначення газового складу артеріальної крові.
- У молодих (<45 років, особливо з верхньодольовою емфіземою) - визначення альфа-1 антитрипсину сироватки крові.
- Тест з фізичним навантаженням (6-хвилинна ходьба, ВЕМ).

Спірометрію проводять в період ремісії захворювання на фоні адекватної терапії бронхолітиками з дотриманням таких рекомендацій:

- Дослідження ОФВ1 проводять через 10-15 хвилин після інгаляції 400 мкг короткодійного β_2 -агоніста.
- Спірометричні вимірювання оцінюють шляхом порівняння результатів з належними величинами, відповідними віку, росту, статтю та расою.
- Якщо після прийому бронхолітика ОФВ1/ФЖЄЛ $<0,70$, це підтверджує наявність обмеження швидкості повітряного потоку.

Спірометрію не рекомендується проводити в період загострення, тому що вона може бути складною для виконання і виміри будуть недостатньо точними [GOLD 2011-2021].

За результатами постбронходилатаційного визначення ОФВ1 у хворих з ОФВ1/ФЖЄЛ $<0,70$ виділяють 4 категорії GOLD за ступенем тяжкості обмеження повітряного потоку при ХОЗЛ, асоційовані зі ступенем ризику несприятливих подій (загострень ХОЗЛ, госпіталізацій і смерті) в

майбутньому. Разом з тим підкреслюється [GOLD 2017-2021], що кореляція між ОФВ₁, симптомами і впливом на статус здоров'я пацієнта слабка, на вибір лікування суттєво не впливає, а тому пріоритетною є оцінка клінічної симптоматики.

Категорія GOLD	Ступінь тяжкості	Значення ОФВ ₁ від належного
GOLD 1	легкий	ОФВ ₁ > 80 %
GOLD 2	помірний (середньої тяжкості)	50 % < ОФВ ₁ < 80 %
GOLD 3	тяжкий	30 % < ОФВ ₁ < 50 %
GOLD 4	дуже тяжкий	ОФВ ₁ < 30 %

Якщо немає можливості провести спірометричне дослідження, наявність подовження форсованого видиху більше 6 секунд є грубим, але корисним визначенням-предиктором зменшення співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ <50%. З метою моніторингу прогресування ХОЗЛ, оцінки ефективності застосованих лікувальних заходів у конкретного хворого проводиться щорічна спірометрія. Так, якщо у здорових людей щорічне зниження ОФВ₁ <30 мл, то у хворих ХОЗЛ - 30 - 60 мл і більше.

Основний симптом ХОЗЛ - задишка – колись оцінювався в нашій країні за ступенем легеневої недостатності (ЛН), яка була еквівалентна класифікації трьох стадій хронічної дихальної недостатності по Дембо, що використовувалася ще раніше.

Насьогодні для оцінки вираженості задишки та інших симптомів у пацієнтів з ХОЗЛ у світовій практиці існує кілька опитувальників, з яких GOLD рекомендує використовувати модифікований опитувальник Британської медичної дослідницької ради (Modified British Medical Research Council (mMRC) questionnaire) або тест оцінки ХОЗЛ (COPD Assessment Test (CAT)). Шкала CAT являє собою анкету з 8 пунктів, дозволяє в балах (від 0 до 40) оцінити погіршення стану здоров'я пацієнта (рис. 2)

Самочувство на даний момент. Згадайте в тому, що ви вибрали тільки один відповідь на кожен запитання.

Пример: Я очень счастлив(а) 0 **X** 2 3 4 5 Мне очень грустно

Вопрос	0	1	2	3	4	5	Вопрос	Баллы
Я никогда не кашляю	0	1	2	3	4	5	Я постоянно кашляю	
У меня в легких совсем нет мокроты (слизи)	0	1	2	3	4	5	Мои легкие наполнены мокротой (слизью)	
У меня совсем нет ощущения сдавленности в грудной клетке	0	1	2	3	4	5	У меня очень сильное ощущение сдавленности в грудной клетке	
Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня нет одышки	0	1	2	3	4	5	Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня возникает сильная одышка	
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	0	1	2	3	4	5	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена	
Несмотря на мое заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	0	1	2	3	4	5	Из-за моего заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	
Я крепко сплю	0	1	2	3	4	5	Из-за моего заболевания легких я сплю очень плохо	
У меня много энергии	0	1	2	3	4	5	У меня совсем нет энергии	

Рис.2. Опитувальник CAT.

Шкала mMRC:

- 0 - задишка тільки при енергійному (напруженому) фізичному навантаженні;
- 1 - задишка при швидкій ходьбі по рівній місцевості або при підйомі на невелике узвишшя;
- 2 - через задишку пацієнт ходить по рівній місцевості повільніше, ніж люди такого ж віку, або він змушений зупинятися при ходьбі по рівній місцевості в своєму звичайному темпі;
- 3 - пацієнт зупиняється через задишку через 100м або після декількох хвилин ходьби по рівній місцевості;
- 4 - пацієнт через задишку не виходить з дому або задихається при одяганні і

роздяганні.

З 2011 року GOLD запропонована комплексна оцінка впливу ХОЗЛ на пацієнта, що об'єднує оцінку клінічних симптомів (шкали CAT або mMRC) та оцінку частоти загострень, з поділом пацієнтів на 4 клінічних групи в залежності від ризику несприятливих подій в майбутньому:

- 1) **група А** - низький ризик, мало симптомів (mMRC <2 або CAT <10), 0-1 загострення за попередній рік;
- 2) **група В** - низький ризик, багато симптомів (mMRC $\geq$ 2 або CAT $\geq$ 10), 0-1 загострення за попередній рік;
- 3) **група С** - високий ризик, мало симптомів (mMRC <2 або CAT <10), $\geq$ 2 загострень (або $\geq$ 1 тяжке загострення, що вимагало госпіталізацію) за попередній рік;
- 4) **група D** - високий ризик, багато симптомів (mMRC $\geq$ 2 або CAT $\geq$ 10), $\geq$ 2 загострень (або $\geq$ 1 тяжке загострення, що вимагало госпіталізацію) за попередній рік.

Таблиця 1. (зі змінами згідно з GOLD 2017-2020)

Таблиця 1. Стратегія вибору з GOLD 2017, 2020)			
С	D	≥ 2 помірних, або ≥ 1 тяжке, що спричинило госпіталізацію	Анамнез: кількість загострень <i>за попередній рік</i>
A	B	0-1 помірне (без госпіталізації)	
mMRC < 2, або:	mMRC ≥ 2 , або:		
CAT < 10	CAT ≥ 10		
Симптоми			

Спочатку в комплексну оцінку було також включено тяжкість бронхообструкції за ОФВ1, але згодом цей підхід був переглянутий і ОФВ1 було виведено з оцінки групи хворого, а пріоритетним показником для

оцінки ризику залишилися тільки частота загострень ХОЗЛ (табл. 1).

В адаптованій клінічній настанові (АКН) з ХОЗЛ 2020 р., затвердженій МОЗ України, в узагальненому вигляді комплексна оцінка ХОЗЛ з урахуванням симптомів, спірометричної класифікації та ризику загострень представлена на рис. 3.

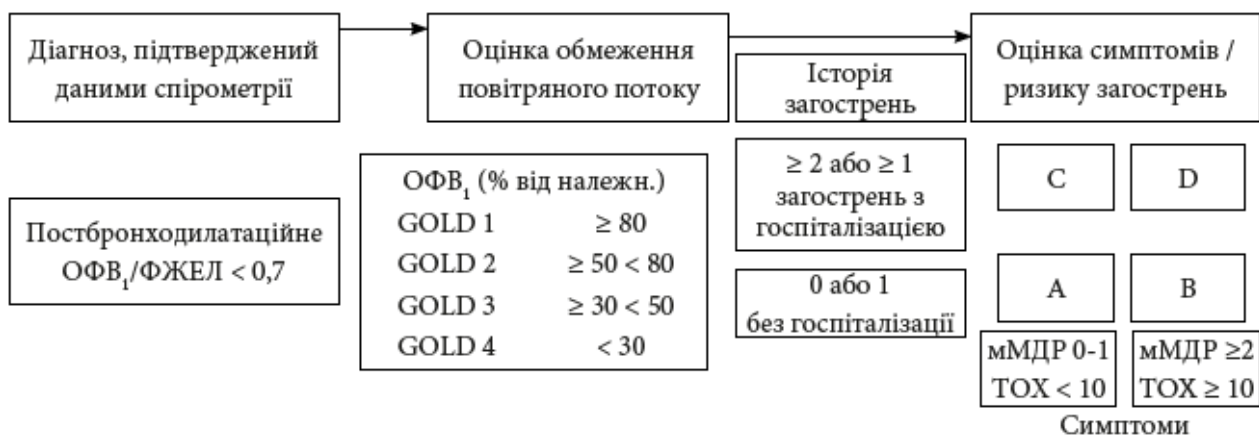


Рис. 3. Оцінка з урахуванням симптомів, спірометричної класифікації та ризику загострень

Раніше діагноз ХОЗЛ формулювався з визначенням стадії в залежності від ОФВ₁, але з 2011 року від класифікації по стадіям відмовилися і тепер при формулюванні діагнозу вказується клінічна група хворого ХОЗЛ (А, В, С, D). Оскільки категорія GOLD тяжкості обструкції за даними ОФВ₁ на сьогодні не враховується при визначенні групи хворого, її можна вказати в діагнозі окремо, якщо є дані спірометрії під час ремісії на тлі адекватної бронхолітичної терапії, наприклад: «ХОЗЛ, GOLD 3, група В».

Диференційний діагноз

Ключові симптоми ХОЗЛ (задишка, кашель, мокротиння) можуть бути також проявами інших захворювань, диференційна діагностика з якими надана в таблиці 2 [АКН 2020].

Найбільше питань виникає у випадках диференційної діагностики астми та ХОЗЛ. Ключовою відмінністю є неповна зворотність обструкції при ХОЗЛ з постійною задишкою в порівнянні зі зворотною обструкцією (тільки під час нападів) при астмі, що обумовлює варіабельність симптоматики, але у окремих пацієнтів розмежування цих захворювань виявляється неможливим.

Таблиця 2. Диференційна діагностика ХОЗЛ [АКН ХОЗЛ 2020]

Діагноз	Характеристика
ХОЗЛ	Початок в середньому віці Симптоми повільно прогресують В анамнезі — паління Анамнез паління або впливу шкідливих факторів
Астма	Початок — у ранньому віці (часто в дитинстві) Симптоми варіюють щодня Симптоми погіршуються вночі/рано вранці Супутня алергія, риніти та/або екзема Родинний анамнез астми
Серцева недостатність	При рентген-дослідженні грудної клітки — розширене серце, набряк легенів При дослідженні функції легень — рестрикція об'ємів легень, без обмеження бронхіальної прохідності
Бронхоектази	Гнійна мокрота у великій кількості Зазвичай асоціюється з бактеріальною інфекцією При КТ — розширення бронхів, потоншення стінки бронхів
Туберкульоз	Початок — у будь-якому віці При рентген-дослідженні грудної клітки — інфільтрати в легенях, вогнищеві зміни Мікробіологічне підтвердження Високе розповсюдження туберкульозу в даній місцевості
Облітеруючий бронхіоліт	Початок — у молодому віці, у осіб, які не палять В анамнезі може бути ревматоїдний артрит або вплив диму Спостерігається після пересадки легень або кісткового мозку На КТ при вдиху — ділянки з низькою щільністю
Дифузний панбронхіоліт	Більшість пацієнтів — чоловіки та особи, які не палять Майже у всіх — хронічний синусит При рентген-дослідженні грудної клітки та КТ — дифузні маленькі центрилобулярні вузликові затемнення та гіперінфляція
Ці ознаки тяжіють до характеристик певного захворювання, але можуть і не бути присутніми в кожному окремому випадку. Наприклад, ХОЗЛ може розвинути у осіб, які не палять, особливо в країнах, що розвиваються, і де більш вагомими можуть бути інші фактори ризику; астма може розвинути у дорослих і навіть у людей літнього віку.	

По перше, це хворі з тяжким перебігом астми, у яких обструкція стає

малозворотною. По друге, у деяких хворих з типовою клінічною картиною ХОЗЛ спостерігаються також напади задишки, характерні для астми (раніше таким хворим ставили діагноз «Хронічний бронхіт з астматичним компонентом»). Наразі у всіх цих випадках передбачається співіснування астми та ХОЗЛ, так званий «астма-ХОЗЛ перехрест», що впливає на вибір препаратів базисної терапії.

В таблицях 3,4 представлені основні критерії диференційної діагностики ХОЗЛ і бронхіальної астми (взято з АKN 2020 р. з ХОЗЛ).

Таблиця 3. Диференційна діагностика ХОЗЛ та бронхіальної астми

Ознака	Бронхіальна астма	ХОЗЛ
Вік, я якому почалось захворювання	Зазвичай в дитинстві Зазвичай після 40 років	Зазвичай в дитинстві Зазвичай після 40 років
Патерн респіраторних симптомів	В анамнезі або на даний момент варіабельність бронхообструкції, зворотність в пробі з бронхолітиком, бронхіальна гіперреактивність	ОФВ1 може покращуватись при лікуванні, але співвідношення ОФВ1/ФЖЕЛ залишається < 0,7
Функція легень	Може бути нормальною	Постійне обмеження прохідності
Функція легень в міжсимптомний період	У багатьох пацієнтів алергія та астма в дитинстві, та/або родинний анамнез астми	В анамнезі — вплив шкідливих часток та газів (головним чином тютюнопаління та продукти згоряння біопалива)
Анамнез або родинний анамнез	Часто спонтанне (або під впливом лікування) покращення, але може призвести до розвитку фіксованої	Зазвичай повільно прогресує протягом років, незалежно від лікування

	бронхообструкції	
Перебіг	Зазвичай нормальний	Можливі тяжка гіперінфляція та інші зміни, притаманні ХОЗЛ
Рентген ОГК	Трапляються, але ризик загострень може бути значно зменшений при лікуванні	Загострення можна зменшити при лікуванні. Супутні захворювання сприяють загостренням
Загострення	Еозинофіли та/або нейтрофіли	Нейтрофіли в мокроті, лімфоцити в дихальних шляхах, можливе системне запалення

Таблиця 4. Ознаки, більше притаманні астмі або ХОЗЛ

Астма	ХОЗЛ
Початок у віці до 20 років	Початок у віці після 40 років
Варіабельність симптомів протягом хвилин, годин або днів. Симптоми погіршуються вночі або рано вранці. Симптоми викликаються фізичним навантаженням, емоціями (в тому числі, сміхом), пилом, алергенами	Постійні симптоми, не зважаючи на лікування. Є «хороші» та «погані» дні, але завжди є симптоми та задишка. Хронічний кашель та виділення мокроті передують задишці, незалежно від тригерів
Варіабельне обмеження прохідності повітряпроводних шляхів (спірометрія, пікфлоуметрія)	Постійне обмеження прохідності повітряпроводних шляхів (ОФВ1/ФЖЕЛ після прийому бронхолітика <0,7)
Функція легень в міжсимптомні періоди нормальна Раніше лікарі ставили діагноз астми. Родинний анамнез астми, інших	Функція легень в міжсимптомні періоди змінена. Раніше лікарі ставили діагноз ХОЗЛ, емфіземи.

алергічних захворювань	Тяжкий вплив факторів ризику — паління, продуктів згоряння біопалива
З часом симптоми не погіршуються. Симптоми змінюються або сезонно, або рік від року. Можуть спонтанно покращуватись або швидко зникати у відповідь на бронхолітик, або протягом тижнів у відповідь на ІКС	Симптоми повільно прогресують. Короткої дії бронхолітики спричиняють лише обмежене покращення
Рентген ОГК – норма	Рентген ОГК — тяжка гіперінфляція

Лікування хворих на ХОЗЛ.

Метою лікування є поліпшення якості життя хворого за рахунок зменшення симптомів хвороби і продовження його життя шляхом зменшення ризику несприятливих подій:

Зниження вираженості симптомів:

1. Послабити симптоми.
2. Збільшити переносимість фізичного навантаження.
3. Поліпшити стан здоров'я.

Зниження ризику:

1. Запобігти прогресування захворювання.
2. Запобігти і припинити загострення.
3. Знизити смертність.

Ключові моменти [GOLD 2021]:

- Відмова від куріння є ключовим фактором. Фармакотерапія та заміна нікотину надійно збільшують тривалість утримання від куріння. Для пацієнтів, які палять, дуже важливо припинити паління.
- Ефективність та безпечність е-сигарет для припинення куріння в даний час сумнівні.
- Фармакологічне лікування може зменшити симптоми ХОЗЛ, частоту та

тяжкість загострень, покращити статус здоров'я та переносимість фізичних навантажень. Останні дані свідчать про сприятливий ефект на зниження смертності.

- Кожен режим фармакотерапії повинен бути індивідуалізованим, визначатися тяжкістю симптомів, ризиком загострень, побічними ефектами, супутніми захворюваннями, доступністю і вартістю ліків, характером відповіді на них, а також преференціями пацієнтів у використанні різних ліків і доставкових пристроїв.
- Техніка інгаляцій потребує регулярної оцінки.
- Протигрипозна та пневмококова вакцинація знижує ризик інфекцій нижніх дихальних шляхів.
- Рекомендується вакцинація проти дифтерії, правця та коклюшу тих пацієнтів, які не були щеплені у підлітковому віці.
- Легенева реабілітація зменшує симптоми, покращує якість життя, фізичний і емоційний статус, підвищує повсякденну активність.
- У пацієнтів з тяжкою хронічною гіпоксемією в спокої довгострокова оксигенотерапія збільшує тривалість життя.
- У пацієнтів з тяжкою хронічною гіперкапнією, що мають історію госпіталізації з приводу гострої респіраторної недостатності, неінвазивна вентиляція може зменшувати смертність і попереджати повторні госпіталізації.
- У окремих пацієнтів з розвиненою вираженою емфіземою, рефрактерною до оптимізованої медичної допомоги, хірургічне або бронхоскопічне втручання може бути корисним.

Препарати базисної терапії ХОЗЛ.

У лікуванні ХОЗЛ перевагу має інгаляційний шлях введення ліків - бронхолітиків, інгаляційних кортикостероїдів, комбінованих препаратів. Ефективність цього шляху введення у великій мірі залежить від володіння пацієнтом технікою інгаляції. Застосування небулайзерів дає змогу

використовувати високі дози препаратів і отримувати терапевтичні відповіді за короткий проміжок часу, а також одночасної подачі кисню у контур (за потребою).

Бронхолітики покращують бронхіальну прохідність, покращують спорожнення легень, зменшуючи гіперінфляцію; покращують фізичну витривалість; займають головне місце в симптоматичній терапії хворих на ХОЗЛ; призначаються як регулярно у якості базисної терапії, так і для зняття окремих гострих симптомів; перевагу мають інгаляційні форми бронхолітиків.

1. Холінолітики.

Інгаляційний холінолітик короткої дії (іпратропію бромід) в даний час є тільки у складі комбінованого препарату «Беродуал»).

Холінолітики довготривалої дії: тіотропію бромід («Спіріва»), глікопірронію бромід («Сібрі-Брізхалер»), умеклідініум бромід («Інкруз Еліпта»), ревефенацин («Юперлі») діють на протязі 24 годин.

2. Бета2-агоністи.

Інгаляційні b₂-агоністи короткої дії (сальбутамола сульфат, фенотерола гідробромід) мають порівняно швидкий початок бронхолітичного ефекту, який є дозозалежним і триває на протязі 4 - 6 годин. В даний час застосовуються тільки для симптоматичної (не базисної!) терапії всіх хворих на ХОЗЛ та бронхіальну астму для купірування раптових респіраторних порушень (препарати «на вимогу»).

Інгаляційні b₂-агоністи пролонгованої дії (сальметерол, формотерола фумарат, індакатерол, олодатерол) дають більш сильний і сталий ефект протягом 12 годин і більше (індакатерол, олодатерол – 24 години).

Останнім часом з'явилися комбіновані препарати, що включають довгостроково діючі холінолітики і бета 2-агоністи:

- індакатерол / глікопірроніум (Юлтібро Брізхалер, Novartis)
- вілантерол / умеклідініум (Аноро Еліпта, GlaxoSmithKline)
- олодатерол/тіотропій (Спіолто Респімат, Boehringer Ingelheim)

- формотерол / аклідініум бромід (Дуаклір Генуейр, *AstraZeneca*)
- формотерол / глікопірролат (Бевеспі, *AstraZeneca*)

Довготривале застосування бронхолітиків пролонгованої дії (холінолітика, β_2 -агоніста або їх комбінації):

- позитивно впливає на функцію дихання (покращує бронхіальну прохідність,
- зменшує гіперінфляцію легень, оптимізує структуру загальної ємності легень;
- значно зменшує задишку - найбільш обтяжливий симптом у хворих на ХОЗЛ;
- підвищує фізичну витривалість; покращує загальний стан здоров'я та якість життя хворих;
- зменшує кількість загострень захворювання та числа госпіталізацій.

3. Глюкокортикостероїди.

Для базисної терапії ХОЗЛ в комбінації з бронхолітиками використовуються інгаляційні ГКС:

- беклометазон 50-400 мкг;
- флуотіказон 50-500 мкг;
- будесонід 100-200-400 мкг;

Комбінація інгаляційних ГКС і β_2 -агоністів пролонгованої дії більш ефективна, ніж кожний з компонентів окремо. В даний час добре зарекомендували себе комбіновані препарати «Серетид» (сальметерол + флуотіказон) і «Симбікорт» (формотерол + будесонід).

Якщо подвійна комбінація (холінолітик + бета 2-агоніст або бета 2-агоніст + ГКС) виявилася недостатньо ефективною, наступним кроком в тяжких випадках є потрійна комбінація (холінолітик + бета 2-агоніст + ГКС). Її можна отримати в одному інгаляторі за допомогою новітніх комбінованих препаратів так званої «потрійної терапії»:

- «Треледжі Еліпта» (флютіказон/вілантерол/умеклідініум, *GlaxoSmithKline*);
- «Тримбоу» (Trimbow: беклометазон/формотерол /глікопірроніуму бромід, *Къезі Фармацевтичи (Chiesi Farmaceutici), Італія*);
- «Брезтрі» (Breztri aerosphere: будесонід/глікопірролат/формотерол, *AstraZeneca*)

Пероральні ГКС рекомендується призначати коротким курсом (до 5-7 діб) і тільки при загостреннях ХОЗЛ. Призначення оральних ГКС в базисній терапії ХОЗЛ не рекомендується, зважаючи на відсутність наявної вигоди, небажані системні наслідки і побічну дію такої терапії (стероїдна міопатія, м'язова слабкість, зниження функціональних можливостей, легенева недостатність).

Недавні дослідження показали, що кількість еозинофілів в крові є прогностичним критерієм ефективності ІКС, призначених на додаток до регулярної бронхолітичної терапії, в попередженні майбутніх загострень — незначний ефект ІКС при низькому рівні і значне збільшення ефективності при високому рівні еозинофілів в крові. Встановлено, що при вмісті еозинофілів в крові $< 100/\mu\text{L}$ ефект ІКС на частоту загострень зазвичай відсутній, а при рівні еозинофілів $> 300/\mu\text{L}$ спостерігається найбільша ймовірність отримання позитивного ефекту ІКС. Таким чином, поріг вмісту еозинофілів в крові $> 300/\mu\text{L}$ може бути використаний як біомаркер в рішенні про призначення ІКС в доповнення до регулярної бронхолітичної терапії.

4. Ксантини (пролонговані форми теофіліну і доксофілін) мають низьку терапевтичну ефективність та дозозалежну токсичність, можуть спричинити аритмії передсердь та шлуночків (часто фатальні), великі епілептичні напади (можуть трапитись незалежно від наявності епілепсії в анамнезі) та інші побічні явища. Через це їх застосування обмежено, а єдина їх перевага — низька ціна.

Інші препарати:

- Протизапальні засоби - фенспірид гідрохлорид (ереспал), нестероїдний протизапальний препарат, призначається при нетяжких загостреннях та в складі базисної терапії протягом 2 - 5 місяців після загострення ХОЗЛ хворим з нетяжкою (1-2 ст.) обструкцією. У перелік рекомендованих GOLD препаратів з 2019р. не входить.
- Протигрипозна та протипневмококкова вакцинація - зменшує тяжкість загострення та смертність хворих на ХОЗЛ.
- Рофлуміласт (Даксас), інгібітор фосфодіестерази-4 (ФДЕ-4), рекомендований для зниження частоти загострень у хворих з тяжким ХОЗЛ (група D). НЕ МАЄ ПРЯМОЇ БРОНХОЛІТИТИЧНІ ДІЇ! Діє повільно!
- Муколітики (мукокінетики, мукорегулятори) та антиоксиданти (N-ацетилцистеїн, карбоцистеїн, ердостеїн). У хворих на ХОЗЛ, які не отримують інгаляційні кортикостероїди, регулярна терапія із їх застосуванням зменшує частоту загострень та в певній мірі може покращувати статус здоров'я. *(В Україні зареєстрований оригінальний ердостеїн — препарат Ермуцин — ЕДМОНД ФАРМА С.Р.Л., Італія).*
- Антибіотики (коротким курсом до 5-7 діб) показані тільки у випадку доведеного інфекційного загострення ХОЗЛ, за виключенням азітроміцину, який розглядається як додатковий препарат для окремих хворих групи D [GOLD, 2019-2021].

Киснетерапія є єдиним методом, здатним продовжити життя хворим, у яких практично вичерпані або залишилися мінімальні можливості поліпшення легеневої вентиляції, дифузії і кровотоку за допомогою базисної терапії. Але останнім часом одночасно з розвитком і впровадженням нових технологій оксигенації, які суттєво покращили результати лікування гіпоксичних станів, з'явилася проблема гіпероксії, про яку раніше медицина не знала. Вона полягає в виникненні негативних патофізіологічних ефектів через затримку вуглекислоти та токсичну дію кисню.

Для попередження їх виникнення рекомендовано суворе дотримання низки вимог щодо показань до проведення киснетерапії (SaO_2 88% і менше в спокої та інші), її тривалості (не менше 15 годин на добу), контролю ефективності (підтримка PaO_2 на рівні 60-65 мм рт. ст. і SaO_2 в межах 90-95%), а також інших умов.

Неінвазивна вентиляція легень все частіше застосовується у дуже тяжких хворих при стабільному перебігу ХОЗЛ. Також це терапія вибору при всіх формах синдрому обструктивного апное-гіпноє сну і повинна бути запропонована кожному хворому з вказаною патологією.

Хірургічне лікування. Булектомія у разі наявності емфізематозних бул призводить до зменшення задишки і покращення ФЗД. Перед хірургічним втручанням необхідно дослідити ФЗД, газообмін та визначити щодо його показності та безпечності.

Реабілітація хворих на ХОЗЛ. Реабілітаційні програми повинні бути довготривалими (як мінімум 6 тижнів), включати фізичні тренування, припинення паління, поради щодо харчування, навчання та психологічну підтримку хворих.

Ведення хворих зі стабільним ХОЗЛ

У відповідності до рекомендацій GOLD лікування ХОЗЛ стабільного перебігу включає усунення факторів ризику, немедикаментозне і медикаментозне лікування.

1. Немедикаментозне лікування:

- обов'язкова відмова від куріння,
- проведення легеневої реабілітації (для пацієнтів груп В, С і D),
- підвищення рівня фізичної активності,
- вакцинація проти грипу і пневмококової інфекції,
- оксигенотерапія і вентиляційна підтримка,
- хірургічні методи лікування (операції по зменшенню об'єму легень), якщо є показання.

2. Початкова фармакологічна терапія

Фармакологічне лікування хворих на ХОЗЛ спрямоване на зменшення симптомів, частоти та тяжкості загострень, покращення стану здоров'я та переносимості фізичних навантажень. Склад стартової терапії в залежності від клінічної групи хворих на ХОЗЛ згідно GOLD 2019-2020 рр. відображений на рис. 4.

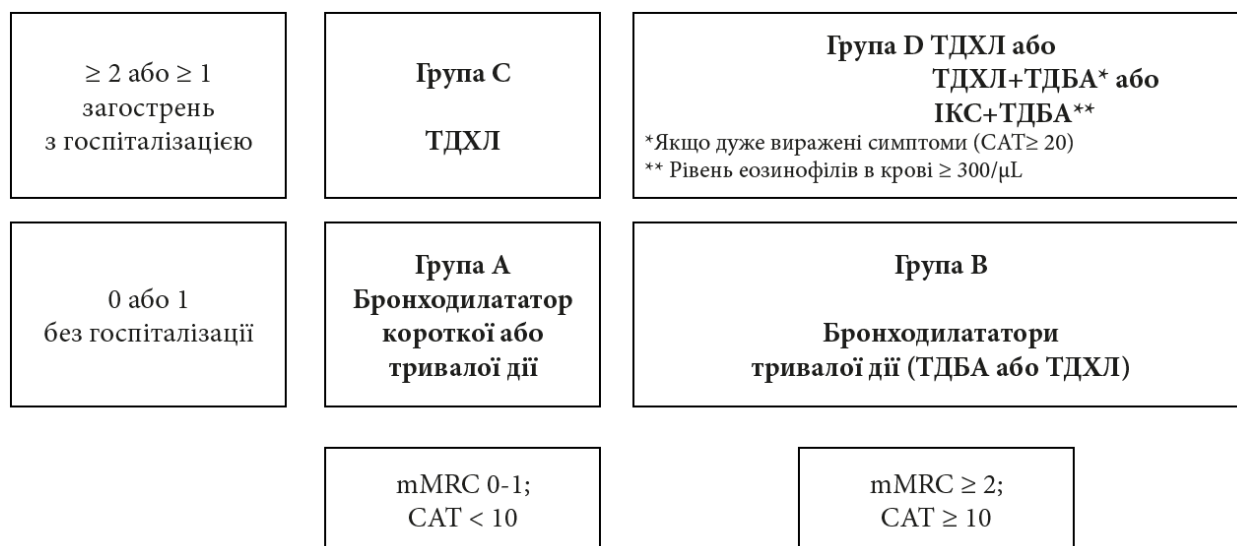


Рис. 4. Схема початкового лікування стабільного ХОЗЛ (GOLD, 2020).

ТДХЛ – тривалої дії холінолітик, ТДБА - тривалої дії бета-агоніст, ІКС – інгаляційний кортикостероїд

- Група А: пацієнту може бути запропонований бронходилататор як короткої, так і тривалої дії в залежності від його ефекту на зменшення задишки.
- Група В - початок терапії з бета2-агоніста (ТДБА) або холінолітика тривалої дії (ТДХЛ), при неефективності або у випадку тяжкої задишки - їх комбінація.
- У групі С початкова терапія повинна проводитися з використанням одного бронходилататора тривалої дії. ТДХЛ мають переваги над ТДБА щодо попередження загострень, в зв'язку з чим стартову терапію рекомендується проводити із застосуванням ТДХЛ
- Група D:

- Стартова терапія повинна проводитися з використанням ТДХЛ, враховуючи їх позитивний ефект щодо зменшення задишки і попередження загострень.
- Пацієнтам з більш тяжкими симптомами ($\text{SAT} \geq 20$), особливо з тяжкою задишкою і /або обмеженням фізичної активності слід призначити лікування комбінацією ТДХЛ/ТДБА.
- У частини пацієнтів першим вибором може бути терапія комбінацією ТДБА/ІКС; це лікування з великою ймовірністю попереджає загострення у хворих з кількістю еозинофілів $\geq 300/\mu\text{L}$; ТДБА/ІКС можуть бути першим вибором також у пацієнтів з астмою в анамнезі.
- ІКС можуть викликати побічні ефекти, такі як пневмонії, в зв'язку з чим вони можуть бути призначені тільки з урахуванням співвідношення «користь-ризик».

Комбіновані препарати для базисної терапії ХОЗЛ широко використовуються в загальноклінічній практиці. Дуже добре зарекомендували себе препарати «Серетид» (комбінації ІГКС флутиказону пропіонату та β_2 -агоніста тривалої дії сальметеролу в різних дозах) і «Комбівент» (комбінація ІГКС будесоніду з бета2-агоністом формотеролом). Особливістю бронхолітичного ефекту формотеролу в порівнянні з сальметеролом є швидкий початок дії, що може виявитися корисним для купірування нападу задухи в ситуації, коли поруч не виявиться інгалятора з сальбутамолом або іншим адреноміметиком короткої дії. В останні роки в клінічну практику в Україні впроваджується нова група комбінованих препаратів - комбінація холінолітика з бета2-агоністом тривалої дії (Ультібро брізхалер, Спіолто-респігат та інші).

3. Подальша фармакологічна терапія



Рис. 5. Алгоритм подальшого ведення хворих на ХОЗЛ

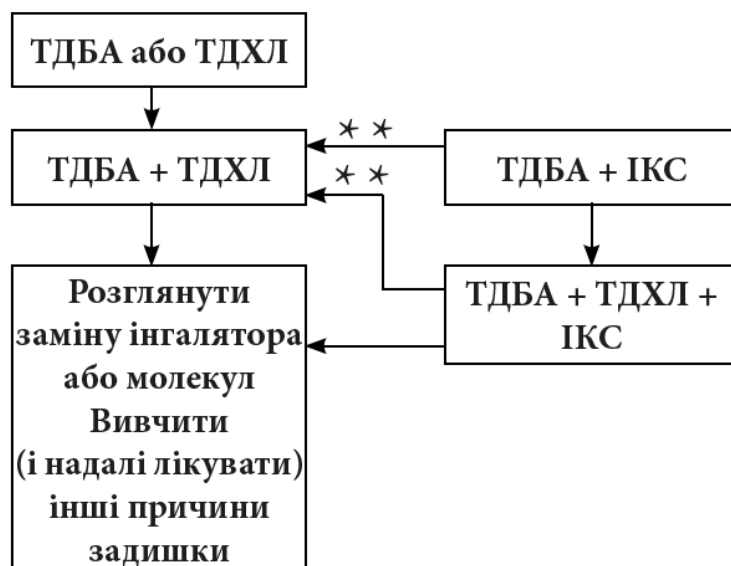
Для подальшого ведення хворого необхідно знову оцінити його стан щодо досягнення цілей лікування, виявити можливі перешкоди для успішної терапії, проаналізувати відповідь на первинну терапію і при необхідності провести її корекцію. (рис. 5).

Таблиця 5. Фактори, які слід враховувати при вирішенні питання щодо призначення ІКС

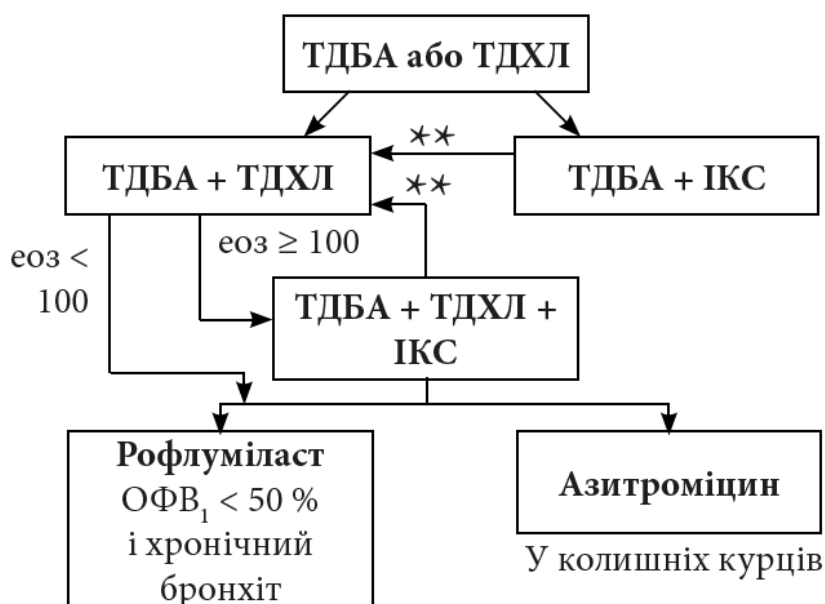
Фактори, які слід враховувати при початку лікування із застосуванням ІКС + ≥ 2 тривалої дії бронхолітиків (Увага! При виключенні ІКС сценарій відрізняється!):		
В підтримку призначення ІКС	Призначення ІКС можна розглядати	Проти призначення ІКС
• Анамнез госпіталізацій із-за загострень ХОЗЛ# • ≥ 2 помірних загострень ХОЗЛ/рік# • Еозинофіли крові >300 кл/мкл • Супутня, або в анамнезі бронхіальна астма	• 1 помірне загострення ХОЗЛ/рік # • Еозинофіли крові 100-300 кл/мкл	• Повторні пневмонії • Еозинофіли крові <100 кл/мкл • В анамнезі мікобактеріальні інфекції
# не зважаючи на призначення терапії тривалої дії бронхолітиками		
<i>Примітка:</i> еозинофіли крові мають монітуватись протягом часу; наведені значення представляють приблизні інтервали; кількість еозинофілів вірогідно коливатиметься		

На відміну від початкової терапії, подальша терапія ХОЗЛ заснована на врахуванні симптомів та загострень і не залежить від розподілу хворих на групи А, В, С, D при встановленні діагнозу [GOLD 2019-2021].

• ЗАДИШКА •



• ЗАГОСТРЕННЯ •



еоз — кількість еозинофілів в крові; * — розгляньте призначення, якщо рівень еозинофілів $\geq 300/\mu\text{L}$ або $\geq 100/\mu\text{L}$ ТА ≥ 2 загострень / 1 госпіталізація; ** — розгляньте деескалацію ІКС або переведення на іншу терапію у випадку пневмонії, невідповідного призначення, відсутності відповіді на ІКС

Рис. 6. Алгоритм лікування хворих на ХОЗЛ при незадовільній відповіді на початкову терапію

Якщо відповідь на початкову терапію задовільна, слід продовжувати лікування без змін, якщо ні, то необхідно розглянути алгоритм терапії (рис. 6) залежно від домінуючої характеристики (ЗАДИШКА чи часті ЗАГОСТРЕННЯ): якщо виражені і задишка, і загострення, використовують алгоритм ведення пацієнтів із загостреннями.

- Розташуйте пацієнта в ячейку відповідно до складу терапії, яку отримує, та рухайтесь згідно з алгоритмом.
- Оцінюйте відповідь на терапію, техніку інгаляції та при необхідності проводьте корекцію лікування.

Для допомоги лікарям в вирішенні питань щодо використання ІКС у хворих на ХОЗЛ, з урахуванням нових даних додатково було розроблено критерії їх призначення, надані в таблиці 5.

Загострення ХОЗЛ.

Загострення ХОЗЛ - гостра подія (*тривалістю не менше 24 годин*), яка характеризується погіршенням респіраторних симптомів, що виходять за межі їх звичайних щоденних варіацій, і яка потребує зміни терапії [GOLD, 2011].

У перегляді GOLD 2021 р. дано таке визначення: «Загострення ХОЗЛ - гостре погіршення респіраторних симптомів, що вимагає додаткової терапії».

Загострення ХОЗЛ можуть бути викликані декількома факторами, проте в більшості випадків причиною є інфекції респіраторного тракту.

Основні причини загострення ХОЗЛ:

- вірусні інфекції верхніх дихальних шляхів (найчастіше риновіруси та аденовіруси)
- бактеріальна інфекція трахеобронхіального дерева;
- вплив екзогенних пошкоджуючих факторів (забруднення оточуючого середовища. температурні фактори).

Асоційовані з вірусними інфекціями загострення більш тяжкі, триваліші, потребують більш частих госпіталізацій, переважно взимку. Крім того,

існують чинники, які своїми проявами можуть імітувати загострення, робити його більш тяжким або бути його причиною:

- пневмонія;
- неадекватна фізичне навантаження;
- серцева недостатність, аритмія;
- легенева емболія;
- спонтанний пневмоторакс;
- неконтрольована киснева терапія;
- використання лікарських засобів (седативних, діуретиків);
- хірургічна операція;
- метаболічні порушення (діабет, електролітний дисбаланс, порушення харчування);
- аспірація.

Класифікація загострень ХОЗЛ [GOLD, 2019-2021]:

- Легкі (лікування тільки бета2-агоністами короткої дії)
- Середньої тяжкості (помірні) (лікування вимагає застосування не тільки бета2-агоністів короткої дії, а також антибіотиків та/або оральних ГКС)
- Тяжкі (потрібна госпіталізація або перебування в ПІТ. Можлива гостра дихальна недостатність).

Типи загострень ХОЗЛ (N. Anthonisen і співавт.)

I. Наявність всіх трьох кардинальних ознак запалення:

- посилення задишки;
- збільшення кількості мокротиння;
- посилення гнійного характеру мокротиння.

II. Наявність двох кардинальних ознак.

III. Наявність однієї кардинальної ознаки

Мета лікування хворих із загостренням ХОЗЛ — мінімізувати ушкоджуючий вплив поточного загострення та попередження подальших

загострень. В залежності від їх тяжкості та/або тяжкості ХОЗЛ пацієнтів можна лікувати як амбулаторно, так і в стаціонарі. При цьому біля 80 % таких хворих можуть лікуватись амбулаторно із застосуванням бронхолітиків, кортикостероїдів та антибіотиків.

Показання до госпіталізації [GOLD, 2020]:

- Тяжкі симптоми, такі як раптове посилення задишки в спокої, збільшення частоти дихання, зменшення сатурації крові киснем, сплутаність свідомості, млявість.
- Гостра легенева недостатність.
- Поява нових фізикальних ознак (ціанозу, периферичних набряків).
- Відсутність відповіді на початкове медикаментозне лікування.
- Значні супутні захворювання (серцева недостатність, або поява аритмії).
- Неможливість лікування в домашніх умовах

Ведення тяжкого нежиттєвоzagрозливого загострення [GOLD 2021]

1. Оцінити тяжкість симптомів, виміряти гази крові, рентгенографія органів грудної клітки.
2. Призначити киснетерапію та провести серійні вимірювання газів артеріальної або венозної крові, пульсоксиметрію.
3. Бронхолітична терапія:
 - збільшити дозу та/або частоту бронхолітиків короткої дії (КДБЛ - *сальбутамол*);
 - застосувати при необхідності комбіновані бронхолітики (КДБА+КДХЛ - *беродуал*);
 - застосувати бронхолітики тривалої дії, коли стан хворого стабілізується;
 - застосування спейсерів або небулайзерів.
4. Розглянути застосування оральних кортикостероїдів.
5. Розглянути питання призначення антибіотиків (оральних) при ознаках бактеріальної інфекції.
6. Розглянути питання неінвазивної механічної вентиляції легень (НМВЛ).

7. Протягом усього часу:

- моніторувати рідинний баланс,
- розглянути питання щодо застосування гепарину підшкірно або гепарину з низькою молекулярною вагою для профілактики тромбоемболії,
- виявити та лікувати супутні стани (серцеву недостатність, аритмії, ...)

У госпіталізованих хворих виділяють три варіанти тяжкого загострення, які базуються на клінічних проявах (табл. 6).

Таблиця 6. Варіанти тяжкого загострення [АКН з ХОЗЛ, 2020]

Без гострої легеневої недостатності	ЧД: 20–30/хв. Немає додаткової участі дихальних м'язів. Немає змін ментального стану. Гіпоксемія покращується при застосуванні 28–35 % кисню через маску Вентурі (FiO ₂). Не збільшується РаСО ₂ .
Гостра легенева недостатність — нежиттєвозагрозлива	ЧД > 30/хв. Додаткова участь дихальних м'язів. Немає змін ментального стану. Гіпоксемія покращується при застосуванні 25–30 % кисню через маску Вентурі (FiO ₂). Гіперкапінія (РаСО ₂ збільшується відносно вихідних значень або підвищується до 50–60 мм рт. ст.
Гостра легенева недостатність — життєвозагрозлива	ЧД > 30/хв. Додаткова участь допоміжної дихальної мускулатури. Гострі зміни ментального стану. Гіпоксемія не покращується при застосуванні кисню через маску Вентурі або потрібно FiO ₂ > 40%. Гіперкапінія (РаСО ₂ збільшується відносно вихідних значень або підвищується > 60 мм рт. ст. або наявність ацидозу (рН ≤ 7,25).

Ключові моменти ведення загострення ХОЗЛ [GOLD 2021]

- КДБА з/без КДХЛ, рекомендується як початкова бронхолітична терапія загострення (рівень доказовості С).
- Системні КС можуть покращити функцію легень (ОФВ1), оксигенацію та скоротити час одужання та тривалість госпіталізації. Тривалість терапії — не більше 5–7 днів (рівень доказовості А).
- Антибіотики, при наявності показань, можуть скорочувати час до видужання, зменшувати ризик раннього рецидиву, терапевтичних невдач, . Тривалість лікування — 5-7 днів (рівень доказовості В).
- Метилксантини не рекомендуються через збільшений ризик побічних ефектів (рівень доказовості В).
- Неінвазивна механічна вентиляція легень має бути першим вибором у хворих ХОЗЛ з гострою дихальною недостатністю, в кого немає абсолютних протипоказань, оскільки вона покращує газообмін, зменшує роботу дихання та потребу в інкубації, скорочує тривалість госпіталізації та покращує виживаність (рівень доказовості А).

Застосування антибіотиків при загостреннях.

Не зважаючи на те, що загострення ХОЗЛ може бути викликане вірусами або бактеріями, користь від антибіотиків при загостренні ХОЗЛ залишається спірною. Так, доведена їх користь при наявності ознак бактеріальної інфекції, але, з іншого боку, досі не визначені чіткі її біомаркери:

- *посів мокроти* в амбулаторних умовах недоречний, оскільки потребує не менше двох-чотирьох днів та часто не дає надійних результатів;
- *С-реактивний протеїн (СРП)* може бути підвищений як при вірусній, так і при бактеріальній інфекції, тому його застосування не рекомендується;
- *прокальцитонін* — маркер більш специфічний для бактеріальної інфекції, але застосування прокальцитонін-керованого алгоритму призначання або припинення антибіотиків у хворих із загостреннями ХОЗЛ дало

неоднозначні результати та не довело насьогодні переваг в порівнянні зі стандартними схемами, тому потрібні подальші дослідження.

Традиційний підхід заснований на тому, що про інфекційне бактеріальне загострення в першу чергу свідчить підвищення ступеня гнійності мокротиння. Також посилюється задишка й збільшується кількість мокротиння.

Враховуючи існуючі дані, останній перегляд GOLD (2021 р.) залишив у висновку актуальними попередні рекомендації з антибіотикотерапії загострень.

Показання для призначення антибіотиків хворим із загостренням ХОЗЛ [GOLD 2021]:

1. наявність всіх трьох кардинальних ознак: посилення задишки, збільшення об'єму мокроти та її гнійності (тип I загострення за N. Anthonisen і співавт.); або
2. 2 кардинальні симптоми (тип II загострення), якщо один з них — посилення гнійного характеру мокротиння; або
3. тяжке загострення з необхідністю неінвазивної або інвазивної механічної вентиляції легень.

Рекомендована тривалість антибіотикотерапії — 5–7 днів.

Пацієнтам, які мають тільки 1 кардинальну ознаку, антибактеріальна терапія не призначається!

Таблиця 7. Антибактеріальна терапія при загостренні ХОЗЛ
(F. Martinez et al., 2006 із доповн.)

Неускладнене загострення ХОЗЛ: вік ≤ 65 років, ОФВ1 ≥ 50 %, < 4 загострень/рік, без супутніх захворювань	Ускладнене загострення, без ризику <i>P. aeruginosa</i> : вік > 65 років, ОФВ1 $< 50 \geq 30$ %, > 4 загострень/рік, супутні захворювання.	Ускладнене загострення, з ризиком <i>P. aeruginosa</i> : ОФВ1 < 30 %, часті курси АБП, часті курси ГКС, бронхоектазії, необхідність в проведенні ШВЛ
---	---	---

H. influenza, M. catarrhalis, S. pneumoniae, C. pneumoniae, віруси	H. influenzae, M. catarrhalis, S. pneumoniae, C. pneumoniae, Віруси, представники родини Enterobacterales	H. influenzae, M. catarrhalis, S. pneumoniae, C. pneumoniae, Віруси, P. aeruginosa, A. baumannii, Мультирезистентні представники родини Enterobacterales
Амоксицилін Макролід (<i>кларитроміцин, азитроміцин</i>) Доксициклін	Амоксицилін/клавуланат, Цефдиторен, Респіраторні фторхінолони (<i>левофлоксацин, моксифлоксацин, геміфлоксацин</i>)	Фторхінолони та інші АБП з антисиньогнійною активністю (<i>цефтазидим</i>)

При виборі антибактеріальної терапії необхідно враховувати частоту загострень протягом останнього року, базове (тобто в період ремісії) значення ОФВ1, наявність супутньої патології серця і прийом антибіотиків протягом останніх 3-х місяців (табл.7).

У хворих із частими загостреннями, тяжкою бронхообструкцією, та/або загостреннями, що потребують механічної вентиляції, рекомендується проводити мікробіологічне дослідження мокротиння або іншого матеріалу для виявлення грамнегативних бактерій (представники родини Enterobacterales, Pseudomonas spp., A. baumannii). Критерій ефективності терапії - зменшення задишки та гнійності мокротиння.

Незважаючи на те, що ХОЗЛ є прогресуючим захворюванням, правильно підібрана і вчасно призначена терапія та реабілітація може значно уповільнити прогресування бронхообструкції, зменшити частоту і тяжкість загострень, запобігти розвитку ускладнень і системних наслідків, покращити якість життя хворих.

Профілактика.

Первинна – попередження виникнення факторів ризику; *вторинна* – раннє виявлення, ретельне лікування запальних захворювань носоглотки, відновлення носового дихання, навчання хворих заходам, які поліпшують

бронхіальний дренаж і підвищують резистентність організму, постійна базисна терапія бронхолітиками.

V. Контрольні питання.

1. ХОЗЛ – визначення.
2. Фактори ризику розвитку ХОЗЛ.
3. Патогенез ХОЗЛ
4. Принципи діагностики ХОЗЛ.
5. Клінічна картина ХОЗЛ.
6. Класифікація ХОЗЛ.
7. Препарати базисної терапії ХОЗЛ.
8. Лікування хворих на ХОЗЛ стабільного перебігу.
9. Загострення ХОЗЛ: визначення, причини, типи, ступені тяжкості.
10. Принципи лікування загострень ХОЗЛ.
11. Прогноз та профілактика ХОЗЛ.

VI. Тести для самоконтролю.

1. Найважливішим фактором ризику розвитку ХОЗЛ є:
 - A. професійні шкідливості
 - B. куріння
 - C. шкідливі домішки в атмосфері (полютанти)
 - D. холодний сирий клімат
 - E. часті ГРВІ
2. Який з механізмів вносить найбільший вклад в розвиток бронхіальної обструкції при ХОЗЛ?
 - A. Метapлазія миготливого епітелію в дрібні бронхи
 - B. Гіперсекреція слизу
 - C. Запалення слизової оболонки дрібних бронхів
 - D. Бронхоспазм
 - E. Фіброз бронхів
3. Вкажіть, що з наведеного є клінічною ознакою бронхіальної обструкції:

- A. Збільшення частоти дихання
 - B. Подовження фази видиху в порівнянні з вдихом.
 - C. Вологі хрипи на вдиху
 - D. Посилення задишки після нападу кашлю
 - E. Жорстке дихання
4. Спірометричним критерієм обмеження швидкості повітряного потоку при ХОЗЛ є:
- A. Зниження пікової швидкості видиху (ПСВ)
 - B. Зменшення ЖЄЛ.
 - C. Зниження об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1)
 - D. Відношення ОФВ1 до ФЖЄЛ <70%
 - E. Добова варіабельність ПСВ і ОФВ1 більше 20%
5. Виберіть β 2-агоніст тривалої дії:
- A. фенотерол
 - B. сальбутамол
 - C. рофлуміласт
 - D. будесонід
 - E. індакатерол
6. Виберіть холинолітик тривалої дії:
- A. глікопірроній
 - B. доксофілін
 - C. тулобутерол
 - D. фенспірид
 - E. рофлуміласт
7. Виберіть тривало діючий β 2-агоніст:
- A. фенотерол
 - B. олодатерол
 - C. рофлуміласт
 - D. альбутерол
 - E. умеклідініум бромід

8. Який з препаратів є інгібітором ФДЕ-4?

- А. фенспірид
- В. рофлуміласт
- С. тулобутерол
- Д. індакатерол
- Е. будесонід

9. Антибіотики при загостренні ХОЗЛ показані:

- А. у всіх випадках загострення І типу
- В. у всіх випадках загострення ІІ типу
- С. у всіх випадках загострення ІІІ типу
- Д. у всіх випадках загострень
- Е. в разі посилення задишки і збільшення кількості мокротиння

10. У хворого 67 років при загостренні ХОЗЛ посилилася задишка, збільшилася кількість мокротиння білястого кольору. Який з антибіотиків слід призначити?

- А. кларитроміцин
- В. амоксиклав
- С. левофлоксацин
- Д. цефтазідим
- Е. антибіотики не показані

VIII. Приклади задач.

1. Хворий К., 62 р, скаржиться на задишку після двох-трьох хвилин спокійної ходьби по рівній місцевості, кашель з мізерним відділенням мокротиння білястого кольору. Палить до 1 пачки сигарет в день з 20 років. Більше 10 років спостерігається з приводу ХОЗЛ. Лікується нерегулярно, самостійно користується беродуалом, теофіліном. Загострення 2 рази на рік, навесні та восени. Призначену напередодні спірометрію виконати не зміг через кашель. При об'єктивному дослідженні над легенями вислуховується жорстке дихання, сухі свистячі хрипи. Визначте групу ХОЗЛ, призначте базисну терапію.

2. Хворий на ХОЗЛ, що звернувся до сімейного лікаря з приводу іншого захворювання, був направлений на спірометрію. ОФВ1 склав 67% від належного. Задишку нині відзначає тільки при швидкій ходьбі або підйомі на височину. В останні роки щорічно перебував на стаціонарному лікуванні через загострення двічі на рік, навесні та восени. Визначте групу ХОЗЛ, вкажіть рекомендовані даному хворому препарати в період ремісії.

3. Хворий Н., 45 років, палить з 18 річного віку, під час щорічного медогляду поскаржився на задишку при великих навантаженнях, якої в попередні роки не було. При об'єктивному дослідженні патології серцево-судинної системи не виявлено, в легенях дихання жорстке, під час форсованого видиху поодинокі сухі хрипи. Дані спірометрії після інгаляції сальбутамолу: ОФВ1 82%, ОФВ1/ФЖЄЛ 64%. Сформулюйте діагноз, призначте лікування.

4. Сімейний лікар з'явився на виклик до хворого ХОЗЛ, у якого після ГРВІ значно посилилася задишка, кашель. Мокротиння стало жовто-коричневого кольору, збільшилася його кількість. Через тяжкість стану хворий практично прикутий до ліжка. В останні роки загострення 3-5 разів на рік, останнє 3 місяці тому. Постійно приймає серетид. При об'єктивному обстеженні: хворий в положенні ортопное, ціаноз, набряки нижніх кінцівок до колін. При перкусії легенеий звук з коробковим відтінком, дихання ослаблене «ватяне», над усією поверхнею легень маса сухих хрипів, переважно на видиху. Діяльність серця ритмічна, ЧСС 92 в хв. Живіт безболісний.

Сформулюйте діагноз. Визначте лікувальну тактику. Вкажіть, які препарати необхідно додати хворому.

5. Визначте групу ХОЗЛ хворого з задишкою, через яку він вимушений зупинятися через 300-500 метрів ходьби. З анамнезу: загострення 1 раз в 2-3 роки, останнє позаторік. ОФВ1 в період ремісії 60%.

VIII. Рекомендована література.

Основна:

1. Хронічне обструктивне захворювання легень: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах /НАМН України. – Київ, 2020. – 70с.
http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/nastanova_hozl_2020.pdf
2. Передерій В. Г. Основи внутрішньої медицини : підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. Т. 1. Захворювання органів дихання. Захворювання органів травлення. Захворювання системи крові і кровотворних органів. Захворювання ендокринної системи / В. Г. Передерій, С. М. Ткач. - Вінниця : Нова книга, 2018. - 640 с.
3. Передерий В. Г. Основы внутренней медицины : учебник. Т. 1. Заболевания органов дыхания. Заболевания органов пищеварения. Заболевания системы крови и кроветворных органов. Заболевания эндокринной системы / В. Г. Передерий, С. М. Ткач. - Киев : [б. и.], 2018. - 784 с.

Додаткова:

1. Мостовой Ю. М. Загострення ХОЗЛ : Міжнародний погляд, український вибір / Ю. М. Мостовой, О. В. Бугайчук // Український пульмонологічний журнал. - 2016, № 2. – С. 60-61.
2. Толох О. С. Хронічне обструктивне захворювання легень: нові рішення старих проблем / О. С. Толох // Клініч. імунологія. Алергологія. Інфектологія : вид. для лікаря-практика. - 2017. - N 1. - С. 16-22.
3. Pocket guide to copd diagnosis, management, and prevention : A Guide for Health Care Professionals. –2021 edition. - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc, 2021. – 49 p. – Access mode: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/12/GOLD-2021-POCKET-GUIDE-v2.0-14Dec20_WMV.pdf
4. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2021 report). - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc, – 152 p. – Access mode: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf