

# Трудная ПНЕВМОНИЯ

ЗАЙЦЕВ А.А., СИНОПАЛЬНИКОВ А.И.

Москва  
2020



МЕДКОНГРЕСС

УДК 616.2-022  
ББК 54.12  
ISBN 978-5-6043217-4-4

Зайцев А.А., Синопальников А.И.  
«Трудная» пневмония. – Москва, 2020. – 104 с.

### **Коллектив авторов**

**Зайцев А.А.** – главный пульмонолог Министерства обороны РФ, главный пульмонолог Главного военного клинического госпиталя имени академика Н.Н. Бурденко, президент Межрегиональной ассоциации специалистов респираторной медицины (МАСРМ), заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор

**Синопальников А.И.** – заведующий кафедрой пульмонологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, вице-президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор

Монография посвящена актуальным вопросам ведения больных с так называемой «трудной» пневмонией, под которой понимают случаи заболевания у пациентов, не отвечающих должным образом на лечение, и больных с синдромом медленно разрешающейся/неразрешающейся пневмонии. В пособии приводится анализ актуальных причин, факторов риска неэффективности терапии, подробно описана возможная тактика ведения пациентов, не ответивших на лечение, актуализированы перечень необходимых методов диагностики и направления антибактериальной терапии. В главе, посвященной медленно разрешающейся/неразрешающейся пневмонии, рассмотрены причины развития данного состояния, особое внимание уделено дифференциальной диагностике при синдроме затяжной пневмонии, представлена тактика ведения таких больных. Значительное место в монографии занимает анализ проблемных вопросов ведения пациентов с пневмонией во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Представлены направления диагностики, с приоритетным обсуждением биологических маркеров воспалительного ответа, и направления фармакотерапии при новой коронавирусной инфекции. Также в монографии представлены современные данные по алгоритмам антимикробной терапии нозокомиальной пневмонии.

616.8-022 УДК  
54.12 ББК

© А. Зайцев, А. Синопальников, 2020

ISBN 978-5-6043217-4-4

## Оглавление

Введение .....	4
«Трудная» внебольничная пневмония .....	6
Терминология .....	7
Пневмония, не отвечающая на лечение .....	8
Тактика ведения больных, не отвечающих на лечение .....	22
Синдромосходные (с пневмонией) заболевания .....	30
Инструментальные методы обследования .....	36
Антибактериальная терапия «трудной» внебольничной пневмонии .....	38
«Трудная» нозокомиальная пневмония .....	41
Адьювантная (неантимикробная) терапия «трудной» пневмонии .....	46
Медленно разрешающаяся/неразрешающаяся внебольничная пневмония .....	54
Тактика ведения пациентов с синдромом затяжной пневмонии .....	71
Приложение 1 .....	73
Приложение 2 .....	74
Приложение 3 .....	75
Приложение 4 .....	76
Приложение 5 .....	77
Приложение 6 .....	79
Приложение 7 .....	86
Приложение 8 .....	87
Литература .....	88
Список сокращений .....	102

## Введение

*Пневмонии* – группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации.

С клинической точки зрения выделяют внебольничную (ВП) и *нозокомиальную* (НП) пневмонию.

*Внебольничная пневмония* – это пневмония, развившаяся вне стационара либо диагностированная в первые 48 часов с момента госпитализации.

Под *нозокомиальной (госпитальной, внутрибольничной) пневмонией* понимают заболевание, характеризующееся появлением на рентгенограмме новых очагово-инфильтративных изменений в легких спустя 48 часов и более после госпитализации в сочетании с клиническими данными, подтверждающими их инфекционную природу (новая волна лихорадки, гнойная мокрота или бронхиальная секреция, лейкоцитоз и пр.), при исключении инфекций, которые находились в инкубационном периоде на момент поступления больного в стационар.

До настоящего времени в некоторых странах используется термин «пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи» (ПСМП). Однако с учетом современных представлений о данной клинической ситуации (концепция ПСМП недостаточно объективно различает пациентов с риском резистентных патогенов, а более высокие показатели летальности в данной группе связаны в основном с возрастом и сопутствующими заболеваниями) выделение отдельного термина нецелесообразно, а лечение назначается с учетом известных факторов риска инфицирования полирезистентными штаммами микроорганизмов.

Внебольничная пневмония является наиболее актуальной проблемой современного здравоохранения в связи с высокой заболеваемостью и смертностью. В России ежегодная заболеваемость ВП составляет порядка 390–400 случаев на 100 тыс. населения, а смертность – 17–18 на 100 тыс. жителей [101]. По данным Всемирной организации здравоохране-

ния, пневмония и грипп занимают третье место среди ведущих причин смерти современного человека, забирая более 3 млн жизней ежегодно. Как правило, это пациенты пожилого возраста, с сопутствующими заболеваниями, включая хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), злокачественные новообразования, сахарный диабет и др. В качестве примера: новая коронавирусная инфекция COVID-19 унесла более полу-миллиона человеческих жизней.

Нозокомиальная пневмония является крайне серьезной проблемой для здравоохранения всех стран мира в связи с высокой летальностью, связанной с широким распространением полирезистентных штаммов «проблемных» микроорганизмов (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и др.). В США ежегодно диагностируется 200–400 тыс. случаев нозокомиальной пневмонии (заболеваемость составляет 5–10 на 1000 госпитализируемых пациентов). В российском эпидемиологическом исследовании было показано, что внутрибольничные инфекции составляют 46,6% от всех инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), при этом наиболее часто встречается именно нозокомиальная пневмония – 44,9% [102]. Летальность при НП достигает 24–50%, а в случае инфекции, вызываемой полирезистентными возбудителями, – 76%. Основные проблемы ведения пациентов с «трудной» нозокомиальной пневмонией связаны с антимикробной резистентностью микроорганизмов. В настоящее время, по оценкам международных экспертов, антибиотикорезистентность является ежегодной причиной более 700 тыс. смертельных случаев от различных инфекций, и предполагается, что к 2050 г. эта цифра превысит 10 млн смертей ежегодно [174], а прогнозируемый уровень расходов составит 100 трлн долларов.

## **«Трудная» внебольничная пневмония**

После установления клинико-рентгенологического диагноза внебольничной пневмонии и начала антибактериальной терапии врач может столкнуться со следующими клиническими ситуациями [103]:

- этиологию заболевания удастся определить, и вследствие целенаправленной терапии наступает клиническое и рентгенологическое выздоровление больного;
- этиологию заболевания определить не удастся (более чем в 50% случаев), однако на фоне эмпирической антибактериальной терапии больной выздоравливает;
- в ходе дополнительного обследования устанавливается альтернативный диагноз: тромбоэмболия ветвей легочной артерии (ТЭЛА) и инфаркт легкого, легочная эозинофилия, рак легкого и др.;
- несмотря на проводимое лечение, клинические и рентгенологические признаки пневмонии сохраняются либо прогрессируют.

В силу целого ряда объективных причин до настоящего времени антибактериальная терапия у подавляющего большинства пациентов с ВП носит эмпирический характер. В этой связи важное практическое значение приобретает тактика ведения больных, не отвечающих на проводимое лечение. Актуальность рассматриваемой проблемы обуславливает тот факт, что неэффективность антибиотикотерапии наблюдается у значительного числа больных, переносящих ВП. Известно, что более 17% пациентов с нетяжелой ВП, получающих лечение в амбулаторных условиях, и 6–15% госпитализированных больных не отвечают должным образом на проводимую антибактериальную терапию [1, 2]. А среди больных с тяжелым течением пневмонии, исходно поступающих в ОРИТ, ухудшение состояния на фоне потенциально эффективной терапии в отдельных исследованиях достигает 40% [3].

Очевидно, что неэффективность лечения напрямую сопряжена с риском неблагоприятного исхода пневмонии. Так, летальность среди больных, не ответивших на лечение, значительно выше, чем у пациентов с адекватным ответом

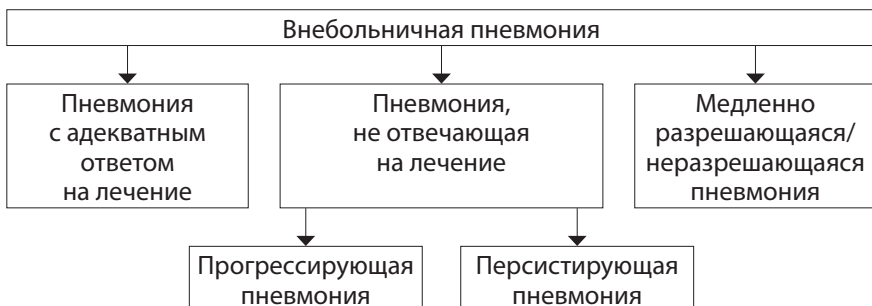
на антибиотикотерапию. По некоторым данным, у госпитализированных больных с ВП, не ответивших на лечение, неатрибутивная летальность достигает 49% [4, 5], а в случае ранней неэффективности терапии сообщается о частоте летальных исходов, составляющей 27% [6].

Другой проблемой, наблюдаемой при неэффективности антибактериальной терапии ВП, является увеличение сроков госпитализации пациента, привлечение целого ряда диагностических исследований, необходимость модификации антимикробной терапии и пр., что ведет к значительному росту прямых затрат на лечение [7, 93].

В этих условиях важное практическое значение приобретает тактика ведения больных с «трудным» течением ВП, под которым понимают случаи заболевания у пациентов, не ответивших на назначенное лечение, а также медленно разрешающиеся/неразрешающиеся пневмонии.

## Терминология

Все случаи «трудного» течения ВП необходимо обособить друг от друга, что имеет важное клиническое значение, определяющее тактику ведения пациентов. С учетом возможного ответа на антибиотикотерапию выделяют пневмонию с адекватным ответом на лечение, пневмонию, не отвечающую на антибактериальную терапию, и медленно разрешающуюся/неразрешающуюся пневмонию<sup>1</sup> (рис. 1) [103].



**Рис. 1. Варианты течения внебольничной пневмонии**

<sup>1</sup> Для российских врачей более привычным является термин «затяжная пневмония».

Очевидно, что пациенты с адекватным ответом на лечение должны продолжить прием антибиотиков до достижения критериев достаточности терапии<sup>2</sup>. Напротив, случаи «трудного» течения пневмонии требуют выяснения причин неэффективности терапии и особой тактики ведения больных. Пневмония, не отвечающая на лечение, чаще всего требует модификации антибактериальной терапии. Затяжное же разрешение очагово-инфильтративных изменений в легких на фоне отчетливого обратного развития клинических симптомов заболевания обычно не рассматривается в качестве самостоятельного фактора риска неблагоприятного исхода пневмонии и в подавляющем числе случаев не склоняет к проведению курсов антибиотиков.

### **Пневмония, не отвечающая на лечение**

Термином «пневмония, не отвечающая на лечение» описываются клинические ситуации, при которых, несмотря на проводимую антибактериальную терапию, не наблюдается адекватного клинического ответа [103].

Общепринятыми сроками оценки эффективности антибактериальной терапии ВП являются первые 48–72 часа с момента начала лечения [1, 3, 99]. На основании этого критического для больных ВП временного интервала (72 часа от начала лечения) определяют раннюю или позднюю неэффективность антибактериальной терапии.

Помимо этого у госпитализированных пациентов выделяют две разновидности неэффективности лечения. К первой из них относят так называемую прогрессирующую пневмонию, или истинное клиническое ухудшение, сопровождающееся развитием, как правило, в первые 72 часа от момента поступления больного в стационар острой дыхательной недостаточности (ОДН), требующей вентиляционной поддержки, и/или септического шока. Ухудшение состояния пациента чаще всего связано с неэффективной терапией, развитием осложнений ВП, формированием внелегочных очагов инфекции или альтернативным пневмонией заболеванием [1, 3, 4, 92, 93, 103] (рис. 2). Здесь важно

<sup>2</sup> Критерии достаточности антибактериальной терапии при ВП: 1) температура < 37,5 °С; 2) отсутствие интоксикации; 3) отсутствие дыхательной недостаточности (частота дыхательных движений менее 20 в минуту); 4) отсутствие гнойной мокроты; 5) количество лейкоцитов в крови < 10 × 10<sup>9</sup>/л, нейтрофилов < 80%, юных форм < 6%; 6) отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме.



подчеркнуть, что около 50% больных ВП, находящихся в ОРИТ, первоначально поступают в отделение общего профиля (терапевтическое, пульмонологическое), откуда в последующем ввиду прогрессирующего течения заболевания переводятся в ОРИТ [5].

Позднее прогрессирующее ухудшение состояния больных ВП



**Рис. 2. Причины неэффективности лечения больных с внебольничной пневмонией [103]**

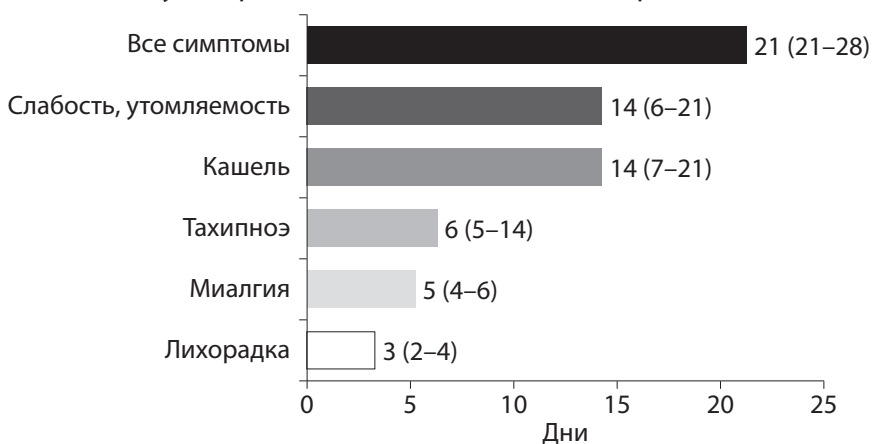
(спустя 72 часа от начала лечения) чаще всего обуславливается присоединением нозокомиальной суперинфекции или обострением/декомпенсацией сопутствующих заболеваний внутренних органов [3].

В этом контексте особый интерес представляют данные, свидетельствующие о генетической предрасположенности к генерализованному воспалительному ответу при пневмонии и даже летальному исходу заболевания. Так, известно, в частности, что степень тяжести ВП ассоциируется с генетическими изменениями локуса IL-10 (1082) [85, 86]. Другое генетическое отклонение, связываемое

с модификацией белка теплового шока 70-2, характеризуется возрастанием риска развития септического шока при пневмонии. Стоит отметить, что в настоящее время идентифицировано большое количество генов, коррелирующих с тяжестью течения и исходами ВП, однако их клиническое значение еще предстоит установить.

Ко второй разновидности неэффективности лечения больных ВП в стационаре относят персистирующую пневмонию, или пневмонию, не отвечающую должным образом на антибиотикотерапию. В данном случае имеет место замедленное обратное развитие клинических симптомов заболевания, наблюдаемое в 15–25% случаев [9, 10].

Известно, что лихорадка на фоне адекватной терапии регрессирует на 2–4-е сутки лечения. В качестве других критических точек, определяющих эффективность терапии, служат частота сердечных сокращений (ЧСС) и наличие у больного тахипноэ, показатели систолического артериального давления (САД), сатурация и пр. – так называемые критерии клинической стабильности<sup>3</sup>. У больных, ответивших на лечение, среднее время достижения вышеуказанных критериев составляет трое суток, напротив, пациентам с персистирующей пневмонией требуется около шести дней и более. Остальные симптомы пневмонии (общая слабость, утомляемость, кашель) могут сохраняться в течение 14–21 дня (рис. 3).



**Рис. 3. Среднее время разрешения клинических симптомов у больных с внебольничной пневмонией [11]**

<sup>3</sup> Критерии клинической стабильности [8]: температура тела  $\leq 37,8$  °C; частота сердечных сокращений  $\leq 100$  в минуту; частота дыхания  $\leq 24$  в минуту; САД  $\geq 90$  мм рт. ст.; сатурация артериальной крови  $\geq 90\%$  или  $pO_2 \geq 60$  мм рт. ст.; возможность приема лекарств внутрь; отсутствие нарушений сознания.

Причинами неэффективности лечения в случаях персистирующей ВП могут служить обострение/декомпенсация сопутствующих заболеваний, присоединение нозокомиальной суперинфекции, а также многочисленные неинфекционные заболевания, нередко ошибочно принимаемые за пневмонию, а именно ТЭЛА, системные васкулиты, сердечная недостаточность, лекарственные пневмопатии, легочные эозинофилии и др. [65].

В значительной части случаев (> 40%) неэффективность терапии как при прогрессирующей, так и персистирующей пневмонии обуславливается инфекционными причинами; при этом может иметь место как первичная инфекция, вызванная, в частности, лекарственно-устойчивыми штаммами возбудителей, так и нозокомиальная суперинфекция (то есть случаи заболевания, обусловленные полирезистентными штаммами микроорганизмов). В ряду наиболее частых микробиологических находок фигурируют *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* [82, 83, 93]. Стоит отметить, что антибиотикорезистентные штаммы пневмококка, метициллинорезистентные стафилококки (MRSA), грамотрицательные энтеробактерии и синегнойную палочку чаще всего удастся выделить у пациентов пожилого и старческого возраста, пациентов с сопутствующими заболеваниями, больных, ранее получавших антимикробную терапию [84].

К сожалению, в реальной клинической практике конкретную причину неэффективности антибактериальной терапии ВП не удастся установить едва ли не в половине случаев [1].

Выделение представленных разновидностей неэффективности лечения ВП имеет важное практическое значение, так как определяет дальнейшую тактику ведения пациента. Очевидно, что модификация антибактериальной терапии оправдана только при прогрессирующей пневмонии, в случаях получения данных микробиологических исследований, указывающих на выделение культуры микроорганизма с природной или приобретенной

устойчивостью к назначавшимся антимикробным препаратам или, при открывшихся эпидемиологических данных, позволяющих предполагать альтернативную этиологию заболевания.

В определенных клинических ситуациях, когда на фоне улучшения клинической картины к исходу четвертой недели (30 дней) от начала заболевания не удается достичь полного рентгенологического выздоровления, следует говорить о неразрешающейся (медленно разрешающейся) или затяжной ВП [50]. Данный вариант течения заболевания рассматривается отдельно от пневмонии, не отвечающей на лечение, и требует иных подходов к ведению больного.

Отдельного внимания заслуживают предикторы (факторы риска) неэффективности антимикробной терапии. Так, благодаря А. Menendez и соавт. [1] были установлены следующие прогностические факторы неэффективности эмпирической антибактериальной терапии: проживание в домах престарелых; сопутствующие заболевания печени и желудочно-кишечного тракта; достоверно ассоциировались с увеличением риска неэффективности лечения больного ВП лейкопения и гипонатриемия; мультилобарное поражение легочной ткани; осложнения пневмонии (абсцедирование, плевральный выпот) увеличивали риск развития отрицательного ответа на терапию в 2–4 раза; неэффективность антибиотикотерапии чаще отмечалась у пациентов с тяжелым течением заболевания (35 и 13,5% пациентов, отнесенных к IV и V классам риска по шкале PORT<sup>4</sup> соответственно).

Интересным представлялся тот факт, что у пациентов с сопутствующей ХОБЛ частота терапевтических неудач оказалась ниже, что могло быть связано с нередко проводимой терапией ингаляционными глюкокортикоидами, которые обладают мощным противовоспалительным действием [15]. Однако до настоящего времени подтверж-

---

<sup>4</sup> PORT – Pneumonia Outcomes Research Team.

дение данного предположения требует дополнительных исследований.

В цитируемом исследовании не было выявлено взаимосвязи между видом возбудителя ВП и эффективностью антибактериальной терапии. Вместе с тем были установлены существенные различия в эффективности лечения в зависимости от выбора того или иного antimикробного препарата, притом что 84% больных получали терапию, соответствующую требованиям современных рекомендаций. В частности, показано, что применение «респираторных» фторхинолонов (левофлоксацин и др.) обуславливает лучший исход заболевания, по-видимому, за счет «перекрытия» всех потенциальных возбудителей ВП, включая так называемые атипичные микроорганизмы (*Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Legionella pneumophila*) и лекарственно-устойчивые штаммы *Streptococcus pneumoniae*.

Предшествующая вакцинация антипневмококковой вакциной также характеризовалась снижением риска общей неэффективности лечения.

В другом исследовании [6] была выявлена отчетливая связь между частотой терапевтических неудач и этиологией ВП: отмечено, в частности, что пневмония, вызываемая *Legionella* spp. и граммотрицательными микроорганизмами, ассоциируется с риском ранней неэффективности антибактериальной терапии. Другим важным фактором риска неэффективности лечения оказалось применение antimикробных препаратов, не соответствующих современным клиническим рекомендациям.

Анализируя установленные факторы риска неэффективности лечения ВП (табл. 1), с практической точки зрения важно выделить ряд факторов, поддающихся модификации (пересмотр тактики антибактериальной терапии), а также те клинические ситуации (например, пневмония, вызванная граммотрицательными микроорганизмами, «болезнь легионеров» и пр.), развитие которых возможно предугадать при анализе клинико-эпидемиологических данных или установить с помощью современных методов экспресс-диагностики.

**Таблица 1. Факторы риска неэффективности лечения больных внебольничной пневмонией**

Факторы риска неэффективности	Неэффективность лечения в целом		Ранняя неэффективность лечения	
	Снижение риска	Повышение риска	Снижение риска	Повышение риска
Возраст > 65 лет	-	-	0,35	-
ХОБЛ	0,60	-	-	-
Заболевания печени	-	2,0	-	-
Вакцинация противогриппозной вакциной	0,30	-	-	-
Плевральный выпот	-	2,7	-	-
Мультилобарная инфильтрация	-	2,1	-	1,81
Абсцедирование	-	4,1	-	-
Лейкопения	-	3,7	-	-
Высокий класс риска по шкале PSI	-	1,3	-	2,75
Легионеллезная пневмония	-	-	-	2,71
Пневмония, вызванная грамотрицательными микроорганизмами	-	-	-	4,34
Терапия «респираторными» фторхинолонами	0,5	-	-	-
Терапия, соответствующая рекомендациям	-	-	0,61	-
Терапия, не соответствующая рекомендациям	-	-	-	2,51

Анализируя представленные данные, важно подчеркнуть, что одним из важнейших независимых факторов риска ранней неэффективности лечения является проводимая антибактериальная терапия, не соответствующая клиническим рекомендациям [6, 12]. Данное положение наиболее актуально для амбулаторного лечения ВП. Например, известно, что в РФ среди наиболее частых ошибок антибактериальной терапии нетяжелой ВП фигурирует применение цiproфлоксацина (низкая

активность в отношении *Streptococcus pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*), пероральных цефалоспоринов второго поколения (субоптимальная активность в отношении *Streptococcus pneumoniae*), ко-тримоксазола (высокая распространенность в РФ резистентных к антибиотику штаммов *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*), ампициллина для приема внутрь (низкая биодоступность препарата – 40%; для сравнения: у амоксициллина – 80–93%) и доксициклина (высокая распространенность в РФ резистентных к антибиотику штаммов *Streptococcus pneumoniae*). В отношении тяжелой ВП стоит заметить, что наиболее частой ошибкой является неоправданно широкое применение в стартовой терапии ВП карбапенемов.

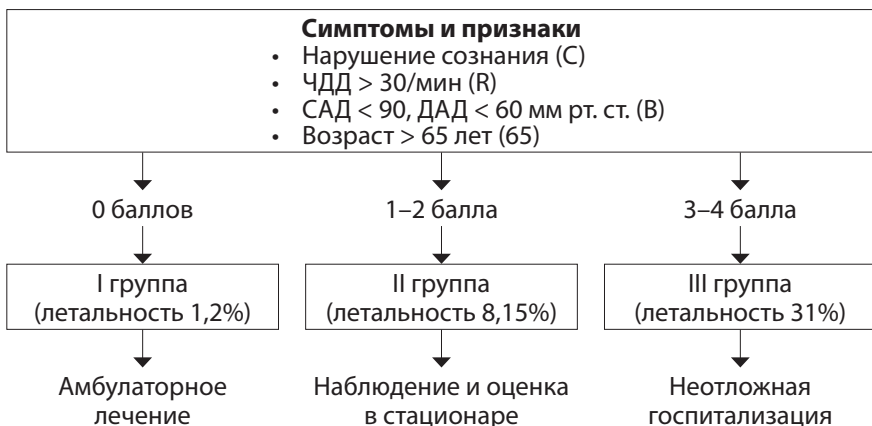
Другой важной проблемой, характерной для амбулаторной практики лечения ВП и обуславливающей значительное число случаев неэффективности терапии, является низкая комплаентность<sup>5</sup> пациентов [107]. Справедливость этого заключения многократно подтверждалась результатами клинических исследований, демонстрировавших значительное снижение эффективности антибиотикотерапии ВП при несоблюдении пациентами предписанного режима лечения [20–22]. Проведенное в России исследование показало, что каждый второй пациент, получающий антибиотики, не соблюдает график приема препаратов, а 3% опрошенных вообще игнорируют рекомендации врача. Безусловно, более широкое применение антибиотиков с оптимальными фармакологическими характеристиками (кратность приема один-два раза в сутки, высокий профиль безопасности и пр.) в реальной клинической практике позволит снизить количество случаев неэффективности терапии [107].

Важнейшим моментом ведения больных ВП является адекватная оценка тяжести состояния больного и прогноза заболевания, определяющих выбор места лечения (на дому, в отделении общего профиля, в ОРИТ) и тактику антибактериальной терапии. С этой целью в настоящее время используются различные шкалы прогноза ВП. Однако стоит помнить о том, что эти шкалы имеют свои ограничения.

---

<sup>5</sup> Под термином «комплаентность» (англ. compliance) понимают степень приверженности больного к лечению, соответственно некомплаентность (низкий комплаенс) рассматривают как любое отклонение больного от рекомендаций врача [107].

Так, например, получившая широкое распространение шкала PORT (Pneumonia Outcomes Research Team) [23], предполагающая определение 20 клинических и лабораторных параметров, на основании которых устанавливается так называемый индекс тяжести пневмонии (PSI – pneumonia severity index), не может быть использована у молодых пациентов, так как в ее основе лежит определение возраста больного. Кроме этого, очевидно, что чем меньшее число лабораторных исследований (порой трудно- или невыполнимых в амбулаторной практике) учитывается в интегральной оценке тяжести состояния пациента, тем доступнее соответствующая шкала и очевиднее ее практическая ценность. В этом плане более предпочтительны прогностические шкалы CURB-65<sup>6</sup> и CRB-65<sup>7</sup> [24]. Пример использования шкалы CRB-65 представлен на рис. 4.



**Рис. 4. Использование шкалы CRB-65 для выбора места лечения при внебольничной пневмонии [39]**

Наиболее перспективными инструментами для оценки прогноза госпитализированных больных ВП являются шкалы SMART-COP и SMRT-CO [40, 41] (табл. 2). Шкала SMART-COP выявляет пациентов, нуждающихся в интенсивной респираторной поддержке и инфузии вазопрессоров с целью поддер-

<sup>6</sup> C – Confusion (нарушения сознания); U – Urea (азот мочевины > 7,0 ммоль/л); R – Respiratory rate (частота дыхания ≥ 30 в минуту); B – Blood pressure (диастолическое или систолическое артериальное давление ≤ 60 и < 90 мм рт. ст. соответственно); 65 – возраст ≥ 65 лет.

<sup>7</sup> В шкале CRB-65 отсутствует оценка уровня азота мочевины (U – Urea).



жания адекватного уровня артериального давления. Существует модифицированный вариант шкалы SMRT-CO, который не требует определения таких параметров, как уровень альбумина, PaO<sub>2</sub> и pH артериальной крови. Риск потребности в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) или назначении вазопрессоров является высоким при наличии 3 и более баллов по шкале SMRT-CO.

**Таблица 2. Шкалы SMART-COP и SMRT-CO для оценки прогноза внебольничной пневмонии [40, 41]**

	<b>Значение показателя</b>	<b>Баллы</b>
S	САД < 90 мм рт. ст.	2
M	Мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме	1
A	Содержание альбумина в плазме крови < 3,5 г/дл*	1
R	ЧДД > 25 в минуту в возрасте < 50 лет и > 30 в минуту в возрасте > 50 лет	1
T	ЧСС > 125 в минуту	1
C	Нарушение сознания	1
O	Оксигенация: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PaO<sub>2</sub>* &lt; 70 мм рт. ст. или SpO<sub>2</sub> &lt; 94% или PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt; 333 в возрасте &lt; 50 лет</li> <li>• PaO<sub>2</sub>* &lt; 60 мм рт. ст. или SpO<sub>2</sub> &lt; 90% или PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt; 250 в возрасте &gt; 50 лет</li> </ul>	2
P	pH* артериальной крови < 7,35	2
Общее количество баллов		

\* Не оцениваются в шкале SMRT-CO.

Интерпретация SMART-COP: 0–2 балла – низкий риск потребности в респираторной поддержке и вазопрессорах; 3–4 балла – средний риск (1 из 8); 5–6 баллов – высокий риск (1 из 3) – лечение в условиях ОРИТ; 7 баллов и более – очень высокий риск (2 из 3).

Интерпретация SMRT-CO: 0–1 балл – низкий риск потребности в респираторной поддержке и вазопрессорах (1 из 20); 2 балла – средний риск (1 из 10); 3 балла – высокий риск (1 из 6) – лечение в условиях ОРИТ; 4 балла и более – очень высокий риск (1 из 3).

Стоит отметить, что есть результаты исследований прогностической ценности шкалы SMRT-CO, в том числе у пациентов моложе 50 лет, которые свидетельствуют о высокой информационной значимости данного инструмента при определении показаний для госпитализации в ОРИТ [104]. В настоящее время данный инструмент прогноза рекомендуется к широкому использованию на этапе приемных отделений стационаров.

В отношении тяжелых случаев заболевания, требующих наблюдения в условиях ОРИТ, в настоящее время целесообразно использовать критерии IDSA/ATS (Американского

торакального общества и Американского общества инфекционных болезней), которые основаны на использовании двух «больших» и девяти «малых» критериев (табл. 3) [105]. Наличие одного «большого» или трех «малых» критериев является показанием к госпитализации пациента в ОРИТ. Стоит заметить, что ранее используемые критерии тяжелого течения заболевания в настоящее время потеряли свою актуальность.

**Таблица 3. Критерии IDSA/ATS, определяющие показания к госпитализации в ОРИТ [105]**

<p><b>«Большие» критерии:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• выраженная дыхательная недостаточность, требующая ИВЛ</li> <li>• септический шок (необходимость введения вазопрессоров)</li> </ul>
<p><b>«Малые» критерии<sup>1</sup>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ЧДД &gt; 30 в минуту</li> <li>• PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 250</li> <li>• мультилобарная инфильтрация</li> <li>• нарушение сознания</li> <li>• уремия (остаточный азот мочевины<sup>2</sup> ≥ 20 мг/дл)</li> <li>• лейкопения (лейкоциты &lt; 4 × 10<sup>9</sup>/л)</li> <li>• тромбоцитопения (тромбоциты &lt; 100 × 10<sup>12</sup>/л)</li> <li>• гипотермия (&lt; 36 °С)</li> <li>• гипотензия, требующая интенсивной инфузионной терапии</li> </ul>

Интерпретация: наличие одного «большого» или трех «малых» критериев является показанием к госпитализации пациента в ОРИТ.

<sup>1</sup> Могут учитываться дополнительные критерии – гипогликемия (у пациентов без сахарного диабета), гипонатриемия, необъяснимый другими причинами метаболический ацидоз/повышение уровня лактата, цирроз, аспления, передозировка/резкое прекращение приема алкоголя у зависимых пациентов.

<sup>2</sup> Остаточный азот мочевины = мочевины, ммоль/л/2,14.

Таким образом, широкое внедрение инструментов прогноза в реальную клиническую практику будет хорошим подспорьем в снижении числа случаев неэффективности терапии.

Задержка с началом антибиотикотерапии более чем на 4–8 часов также является важным фактором риска неэффективности лечения [25]. В этой связи целесообразно введение первой дозы антибиотика сразу же после установления предварительного диагноза пневмонии, например, на догоспитальном этапе силами бригады скорой помощи. Необходимо обратить внимание на тот факт, что зачастую в стационарах не поддерживается необходимая преемственность лечения и нередки случаи произвольной модификации антибиотикотерапии или задержки с ее проведением при переводе больного из отделения в отделение (например, из ОРИТ в отделение общего профиля).

Другим важным шагом, способным повысить эффективность лечения, является оценка клинико-эпидемиологических данных, позволяющих актуализировать этиологию пневмонии (табл. 4) и соответственно проводить целенаправленную антибактериальную терапию.

**Таблица 4. Эпидемиология и факторы риска развития внебольничной пневмонии известной этиологии [8, 26, 101]**

<b>Условия возникновения</b>	<b>Вероятные возбудители</b>
Алкоголизм	<i>S. pneumoniae</i> , анаэробы, аэробные грамотрицательные бактерии (чаще <i>K. pneumoniae</i> )
ХОБЛ/курение	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Legionella</i> spp.
Декомпенсированный сахарный диабет	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i>
Пребывание в домах престарелых	<i>S. pneumoniae</i> , представители семейства <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>C. pneumoniae</i> , анаэробы
Несанированная полость рта	Анаэробы
Гнойничковые заболевания кожи	<i>S. aureus</i>
Эпидемия гриппа	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i> , реже непосредственно вирусное поражение легочной ткани
Предполагаемая массивная аспирация	Анаэробы
Развитие ВП на фоне бронхоэктазов, муковисцидоза	<i>P. aeruginosa</i> , <i>B. cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
Внутривенные наркоманы	<i>S. aureus</i> , анаэробы
Локальная бронхиальная обструкция (например, бронхогенная карцинома)	Анаэробы
Иммуносупрессия (например, ВИЧ)	<i>Pneumocystis jiroveci</i>
Контакт с кондиционерами, увлажнителями воздуха, системами охлаждения воды	<i>L. pneumophila</i> *
Вспышка пневмонии среди проживающих вместе родственников	<i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i>
Вспышка заболевания в закрытом организованном коллективе (например, школы, военные)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>

Факторы риска развития легионеллезной инфекции: развитие пневмонии в теплое время года; мужчины в возрасте старше 40 лет; путешествие (отдых с выездом) внутри страны или за рубеж, совпадающее со сроком инкубационного периода (от 2 до 10 дней до начала заболевания); курение, злоупотребление алкоголем, наркомания; наличие сопутствующих заболеваний: диабет, сердечно-сосудистая патология, хронические болезни органов дыхания, заболевания почек и пр.; прием системных глюкокортикостероидов, интенсивная иммуносупрессивная терапия; работа в туристических или гостиничных комплексах; занятость на строительных или земляных работах.

Так, для пневмококковой пневмонии характерны острое начало, потрясающий озноб, высокая лихорадка, боли в грудной клетке, кровохарканье, для легионеллезной пневмонии – тяжелое течение заболевания, диарея, неврологическая симптоматика, нарушения функции печени, для микоплазменной – мышечные и головные боли, симптомы инфекции верхних дыхательных путей. Образование полостей деструкции в легких не характерно для пневмококковой, микоплазменной и хламидийной ВП, но может свидетельствовать в пользу стафилококковой инфекции, аэробных грамотрицательных энтеробактерий и анаэробов. Однако стоит помнить о том, что клинико-рентгенологические данные не могут считаться адекватными предикторами этиологии пневмонии, так как ее клиническая картина обусловлена не только (и не столько) видом возбудителя, сколько возрастом больного, наличием сопутствующих заболеваний и др.

Частой причиной неэффективности лечения ВП является недооценка региональной ситуации по антибиотикорезистентности ключевых возбудителей пневмонии и отсутствие какой-либо настороженности в вопросах выявления факторов риска антибиотикорезистентных микроорганизмов (рис. 5).

В последние годы крайне актуальной проблемой является распространение среди пневмококков штаммов со сниженной чувствительностью к бета-лактамам антибиотикам и значительный рост устойчивости к макролидам. Уровень устойчивости *S. pneumoniae* к аминопеницилинам остается невысоким – 1,4%, но особую настороженность вызывает рост частоты выявления резистентных к цефтриаксону штаммов пневмококка – 5,3%, а доля умеренно резистентных изолятов – 2,8%. Важно, что все *S. pneumoniae*, включая пенициллинорезистентные штаммы, сохраняют чувствительность к цефтаролину, линезолиду, ванкомицину, «респираторным» фторхинолонам. Напротив, резистентность *S. pneumoniae* к макролидам и линкозамидам демонстрирует высокие значения – 18,2–27,4% [101].

В отношении тяжелой ВП стоит отметить, что в последние годы наблюдается распространение внебольничных метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* (CA-MRSA<sup>8</sup>)

---

<sup>8</sup> MRSA – метициллинорезистентные стафилококки.

## Факторы риска антибиотикорезистентных возбудителей ВП

### Факторы риска антибиотикорезистентных *S. pneumoniae*

- Возраст < 2 лет или > 65 лет
- Терапия бета-лактамами в течение последних 3 месяцев
- Повторные курсы терапии бета-лактамами, макролидами или фторхинолонами
- Наличие тяжелых соматических заболеваний
- Хронический алкоголизм
- Иммунодефицитные заболевания/состояния (включая терапию системными глюкокортикоидами)
- Контакт с детьми, посещающими детские сады

### Факторы риска грамотрицательных энтеробактерий

- Обитатели домов престарелых
- Сопутствующие сердечно-сосудистые (например, застойная сердечная недостаточность) и бронхолегочные (например, ХОБЛ) заболевания
- Проводимая антибактериальная терапия

### Факторы риска *P. aeruginosa*

- «Структурные» заболевания легких (например, бронхоэктазия)
- Системная терапия глюкокортикоидами (преднизолон > 10 мг/сут)
- Терапия антибиотиками широкого спектра действия свыше 7 дней в течение последнего месяца
- Истощение

Рис. 5. Факторы риска выявления антибиотикорезистентных микроорганизмов [103]

[106]. Продукция данным возбудителем лейкоцидина Panton-Valentine и других токсинов обуславливает развитие осложнений пневмонии (деструкция/абсцедирование легочной ткани, эмпиема плевры, шок, дыхательная недостаточность). Предположение о внебольничном MRSA следует допускать у больных с абсцедированием легочных инфильтратов при отсутствии факторов риска аспирационной пневмонии (злоупотребление алкоголем, нарушение моторики пищевода, нарушения сознания, инсульт, заболевания десен) [8].

Пневмония, вызванная CA-MRSA, нередко встречается у молодых лиц и характеризуется высокой летальностью и развитием целого ряда тяжелых осложнений (деструктивные изменения, эмпиема плевры и др.).

Важно, что экспертами признается: в России актуальность CA-MRSA остается неопределенной и более характерно распространение во внебольничных условиях типичных нозокомиальных штаммов MRSA [101]. В данном контексте стоит отметить, что наряду с другими факторами (недавно перенесенные оперативные вмешательства, госпитализации или пребывание в доме престарелых, наличие постоянного внутривенного катетера, диализ), ассоциированными с инфицированием MRSA, крайне важное значение имеют предшествующая антимикробная терапия, проживание в организованном коллективе (казарменное размещение) [108, 109].

### **Тактика ведения больных, не отвечающих на лечение**

Ведение пациентов с ВП, не отвечающей на лечение, предполагает следующий алгоритм действий [103]:

- перевод больного на более высокий уровень лечения (то есть госпитализация больного в случае первоначального амбулаторного лечения или перевод пациента из отделения общего профиля в ОРИТ);
- пересмотр тактики антибактериальной терапии;
- проведение целенаправленного диагностического поиска (приложение 1).

Очевидно, что первым врачебным действием при лечении ВП у госпитализированных больных является тщательный пересмотр анамнестических, эпидемиологических и клинических данных, позволяющих определить альтернативную этиологию пневмонии, анализ факторов риска инфицирования полирезистентными штаммами микроорганизмов, полноценное микробиологическое обследование и последующая модификация антибактериальной терапии с учетом выявленных причин неэффективности лечения. Безусловным подспорьем в обсуждаемой клинической ситуации могут оказаться данные микробиологической диагностики и оценки чувствитель-

ности выделенного микроорганизма к антибиотикам, которые чаще всего доступны на вторые-третьи сутки от начала лечения. Впрочем, стоит заметить, что, по некоторым данным, целенаправленная модификация антибактериальной терапии с учетом результатов микробиологической диагностики демонстрирует сравнимую летальность с эмпирически назначенным лечением [27].

Однако даже отсутствие положительного микробиологического результата (например, отсутствие синегнойной палочки или MRSA в исследуемом материале) заставляет принять решение о дальнейшем системном диагностическом поиске (компьютерная томография (КТ) высокого разрешения, инструментальные и лабораторные методы). Известно, что такой подход обследования больных с ВП, не отвечающей на лечение, приводит к постановке специфического диагноза в 70% случаев [3].

Экспресс-метод определения пневмококкового антигена в моче позволяет уточнить этиологию заболевания и прекратить или, напротив, при отрицательном результате теста актуализировать поиск иных причин неэффективности лечения. Кроме того, положительный результат теста позволит помочь в интерпретации данных последующей микробиологической диагностики, которые могут указать на развитие ранней суперинфекции.

Перспективным является использование иммунохроматографического экспресс-метода диагностики для определения в моче специфичного растворимого антигена *Legionella pneumophila* серогруппы I, что позволяет в кратчайшие сроки изменить тактику лечения в пользу «респираторных» фторхинолонов или макролидов.

Несомненным преимуществом определения антигенурии *S. pneumoniae* и *L. pneumophila* является сохранение положительного результата исследования, несмотря на продолжающуюся антибактериальную терапию [43].

У взрослых больных (вне эпидемии/пандемии) недооценивается роль вирусов в качестве возбудителя, приводящего к вирусному поражению легких [110]. Поражение легких (первичная вирусная пневмония) может быть обусловлено респираторными вирусами (вирусы гриппа, парагриппа, коронавирусы, респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус

человека, бокавирус человека и др.). Необходимо отметить, что в данной ситуации термин «пневмония» не отражает в полной мере морфологию, клинико-рентгенологические признаки патологического процесса, наблюдающегося при вирусном поражении легких. На наш взгляд, более правильным является термин «вирусный пневмонит», в ряде случаев заболевание протекает с характерными признаками бронхопневмонита с последующим присоединением бактериальной инфекции (пневмония).

Поражение респираторных отделов легких развивается у 5–38% пациентов с гриппом А и у 10% с гриппом В [44]. Характерной чертой первичного вирусного поражения легких является развитие кашля, болей в грудной клетке, одышки на фоне типичной гриппозной инфекции; апогеем тяжелых случаев непосредственного вирусного поражения легких является диффузное альвеолярное поражение и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), что может привести к летальному исходу в течение ближайших четырех-пяти дней, несмотря на респираторную поддержку (неинвазивная/механическая вентиляция легких). Нередко наблюдаются и вторичные бактериальные пневмонии, в этиологии которых ведущее значение имеют *S. aureus*, *S. pneumoniae*, а также *H. influenzae*, чаще всего проявляющиеся респираторной симптоматикой в виде продуктивного кашля с отделением гнойной мокроты, одышки и пр. на фоне наметившегося улучшения общего самочувствия через четыре-пять дней от начала заболевания [110].

Преодоление эпидемического порога по гриппу в регионе, наличие симптомов вирусной респираторной инфекции у членов семьи или сослуживцев усиливают предположение о вирусном поражении легких. В сложных случаях целесообразна диагностика с использованием экспресс-тестов, основанных на обнаружении антигенов вирусов гриппа, которые позволяют установить этиологический диагноз в течение 15–30 минут.

Метод микроиммуофлюоресценции позволяет диагностировать гриппозную инфекцию (в том числе документировать подтипы вируса гриппа) в течение ближайших двух-трех часов и является предпочтительным для госпитализированных больных [8].



*С клинической точки зрения в подобного рода ситуации очень важно установить этиологию заболевания (предположить на основании характерных клинико-рентгенологических критериев), сформировать правильный диагноз (например, грипп А, тяжелое течение, осложненный ОРДС, ОДН) и спланировать соответствующую тактику ведения больного (респираторная поддержка, противовирусная терапия и др.) [110].*

Следует отметить, что рост актуальности тяжелых поражений легких в рамках вирусной инфекции ранее был обусловлен пандемическим вирусом гриппа А(Н1N1), способным вызывать первичное поражение легочной ткани с развитием ОРДС и быстро прогрессирующей ОДН [101, 110]. Различают два клинических сценария тяжелого течения гриппозной инфекции: первичное вирусное поражение легких, развивающееся в результате непосредственного вирусного поражения легких, характеризующееся быстро прогрессирующим течением с развитием выраженной ОДН, и вторичную бактериальную пневмонию (вирусно-бактериальная пневмония), которая может сочетаться с первичным вирусным поражением легких или быть самостоятельным поздним осложнением гриппа [110].

До новой коронавирусной инфекции COVID-19 на страницах международных рекомендаций по ВП [105, 111–113] неоднократно отмечался тот факт, что именно вирусы гриппа ответственны за подавляющее число случаев первичного вирусного поражения легких, тогда как роль, например, аденовирусной инфекции в рамках подобного рода клинических сценариев является невысокой. В этой связи стоит заметить, что выявление методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) других респираторных вирусов (кроме гриппа и SARS-CoV-2) – аденовируса, бокавируса и др. – в носоглоточном мазке или ином биологическом материале у больного с очевидной клинико-рентгенологической картиной пневмонии не свидетельствует о его доказанной роли в возникновении заболевания (пневмония!). По собственному опыту можно отметить, что во всех случаях фатального исхода от ВП, где фигурировала аденовирусная инфекция, имелись вполне очевидные морфоло-

гические признаки именно тяжелого бактериального воспаления, что и явилось непосредственной причиной летального исхода. Вне всякого сомнения, течение бактериальной пневмонии на фоне переносимой пациентом острой респираторной вирусной инфекции аденовирусной этиологии приводит к ухудшению клинического состояния больного в виде усугубления проявлений инфекционно-токсического синдрома (гипертермия и др.), но наличие аденовируса не является доказанной причиной поражения респираторных отделов легочной ткани [110].

*Это очень важный момент, так как неверная интерпретация лабораторных данных может привести к неоправданной эскалации фармакотерапии и, как следствие, целому ряду нежелательных явлений (например, длительная гипертермия, которая порой трактуется как неэффективность проводимой антибиотикотерапии и сопровождается частой сменой антибиотиков).*

Конечно, в данном контексте стоит упомянуть о новой коронавирусной инфекции COVID-19, и это, наверное, самый важный вопрос, который стоит обсудить с читателем. Вне всякого сомнения, термин «пневмония» в случае COVID-19 не отражает ни клинические, ни рентгенологические и лабораторные, ни морфологические признаки патологического процесса в легких, инициируемого вирусом SARS-CoV-2. Это имеет крайне важное практическое значение, так как термин «пневмония» нередко приводит к неоправданно широкому назначению антимикробной терапии больным с COVID-19 [114], хотя мы уже знаем особенности патогенеза поражения легких при данной инфекции и обладаем результатами исследований, свидетельствующих о низкой частоте присоединения бактериальной флоры при данном заболевании [115]. Известно, что в патогенезе COVID-19 важнейшую роль играет поражение микроциркуляторного русла. Характерны выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, а также ветвей легочных артерий и вен, со сладжами эритроцитов, свежими фибриновыми и организующимися тромбами; внутриbronхиолярные и интраальвеолярные, а также периваскулярные кровоизлияния [116]. Поэтому более правильным при

COVID-19 является вынесение в диагноз термина «вирусное поражение легких» или «интерстициопатия» [114].

*Данная трактовка клинической ситуации будет способствовать правильному ведению больного, а именно своевременному определению показаний к назначению упреждающей противовоспалительной терапии глюкокортикоидными (ГКС) или моноклональными антителами, и позволит избежать неоправданного назначения антимикробных препаратов [114, 117].*

Безусловно, при ухудшении состояния больного и прогрессировании симптомов заболевания необходимо проводить повторные посевы крови, так как в данном случае возникает риск развития вторичной бактериемии. Несмотря на предшествующую антибиотикотерапию, данное исследование имеет большую диагностическую ценность [29], так как в случае положительного результата гемокультуры на фоне адекватной антибактериальной терапии можно сделать вывод о наличии антибиотикорезистентных штаммов возбудителей либо о появлении других очагов инфекции (например, эндокардит).

В последние годы все большее внимание для оценки эффективности антимикробной терапии привлекает исследование сывороточного уровня С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ) [118]. Показано, что наиболее высокая концентрация СРБ определяется у пациентов с тяжелой пневмококковой или легионеллезной пневмонией, а также может рассматриваться как самостоятельный фактор неэффективности антибактериальной терапии при данном процессе [94–97]. Уровень ПКТ также коррелирует с тяжестью состояния больных ВП и может быть предиктором развития осложнений и неблагоприятного исхода заболевания [98].

Российские эксперты рекомендуют определение СРБ в первую очередь у пациентов с неопределенным диагнозом ВП. А именно при концентрации СРБ  $\geq 100$  мг/л специфичность маркера в подтверждении диагноза превышает 90%. Напротив, при концентрации  $< 20$  мг/л диагноз пневмонии является маловероятным [101]. Также привлечение мониторинга СРБ рекомендовано всем госпитализированным больным с пневмонией на третий-четвертый день от начала терапии. Повы-

шение концентрации СРБ или снижение менее чем на 50% через 72–96 часов свидетельствует о неэффективности терапии и плохом прогнозе.

Напротив, количественное исследование другого воспалительного биомаркера – ПКТ, учитывая его более высокую стоимость в рамках рутинного использования, не было рекомендовано [101]. Однако пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 в настоящее время заставляет пересмотреть данную позицию [114, 115]. Конечно, до настоящего времени СРБ рассматривался в том числе как маркер присоединения бактериальной инфекции, требующей применения антибиотиков. Однако мы уже знаем, что при COVID-19 СРБ является основным лабораторным маркером активности системного воспаления, инициированного коронавирусом SARS-CoV-2 [114, 115]. Его повышение коррелирует с тяжестью течения заболевания, а также с высокими уровнями D-димера и ферритина [115].

Напротив, ПКТ при COVID-19 у подавляющего числа пациентов с вирусным поражением легких определяется в пределах нормальных показателей [114, 115]. Известно, что и при других тяжелых вирусных инфекциях (грипп А(H1N1), ТОРС и SARS-CoV [13, 14]) также регистрируется нормальный уровень ПКТ, а его последующее повышение достоверно свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции и коррелирует с тяжестью течения и распространенностью воспалительной инфильтрации. Таким образом, это дает возможность использовать данный маркер для дифференциальной диагностики бактериальной и вирусной инфекции [119] и определять показания к назначению антимикробной терапии.

Стоит заметить, что другие биологические маркеры воспаления, например интерлейкин (ИЛ) 6, также не подходят для диагностики бактериальных осложнений при новой коронавирусной инфекции, так как их повышение также свидетельствует об активности системного процесса, инициируемого SARS-CoV-2.

*Таким образом, можно сформулировать крайне важное практическое решение: при ведении пациента с «трудной» пневмонией необходимо определение (мониторинг) как СРБ, так и ПКТ [114, 115].*

Говоря о биомаркерах воспалительного ответа, стоит упомянуть еще об одном перспективном маркере – про-адренomedуллине (про-АДМ). В настоящее время достаточное количество работ свидетельствует о возможности его применения с целью ранней диагностики сепсиса и определения прогноза заболевания. Наиболее обнадеживающие результаты получены при анализе ответа на антимикробную терапию, где про-АДМ более надежно отражает ответ на лечение, риск летального исхода в ОРИТ, чем другие маркеры воспалительного ответа [120].

В ходе обследования пациента с «трудной» пневмонией безусловно важны выявление возможных иммунологических нарушений и последующая их коррекция (наряду с пересмотром тактики антибактериальной терапии). В настоящее время в общетерапевтической и пульмонологической практике нередкими стали случаи пневмоцистной пневмонии (возбудитель *Pneumocystis jiroveci*), являющейся едва ли не основным клиническим проявлением у больных СПИДом. В этой связи всем поступающим в стационар больным показан иммуноферментный анализ для обнаружения антител к ВИЧ.

В ряде случаев на фоне применения бета-лактамов антибиотиков наблюдается лекарственная лихорадка, требующая отмены антибиотика [30]. Кроме этого, при приеме пенициллина (реже других бета-лактамов антибиотиков), сульфаниламидов возможно развитие аллергического (гиперчувствительного) васкулита, манифестирующего геморрагической сыпью и легочными инфильтратами. Диагноз подтверждают данными биопсии участков кожи, где выявляют признаки васкулита мелких сосудов. Важнейшим фактором риска развития гиперчувствительного васкулита является аллергическая реакция на лекарственные средства в анамнезе [45].

И конечно, следует помнить о том, что неэффективность лечения может быть обусловлена внелегочными очагами инфекции (инфекции кожи, мочевых путей, брюшной полости, катетер-ассоциированные инфекции), в том числе нозокомиального характера, что обуславливает дальнейший диагностический поиск и микробиологическое исследование актуального материала.

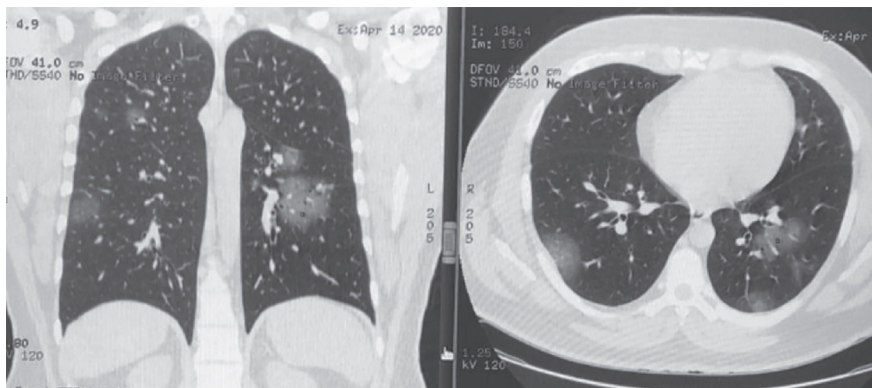
## Синдромосходные (с пневмонией) заболевания

В числе альтернативных патологических процессов, протекающих под маской пневмонии, стоит выделить новую коронавирусную инфекцию COVID-19, ТЭЛА, инфекционный эндокардит правых отделов сердца, острую интерстициальную пневмонию, острую эозинофильную пневмонию, облитерирующий бронхолит с организующейся пневмонией, системные васкулиты и пр.

Вспышка **новой коронавирусной инфекции COVID-19** началась в середине декабря 2019 г. в китайском городе Ухане и распространилась на многие города Китая, Юго-Восточной Азии, а также по всему миру [121–123]. Основным источником коронавирусной инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания [116, 121–123]. Пути передачи инфекции: воздушно-капельный (при кашле, чихании, разговоре), воздушно-пылевой и контактный. Факторы передачи: воздух, пищевые продукты и предметы обихода, загрязненные коронавирусом SARS-CoV-2. Инкубационный период продолжается от 2 до 14 суток. Из клинических проявлений наиболее часто регистрируются потеря обоняния (более 50%), кашель (50%), головные боли (8%), кровохарканье (5%), диарея (3%), тошнота, рвота, тахикардия [124–126]. Данные симптомы в дебюте инфекции могут наблюдаться в отсутствие повышения температуры тела. Лихорадка регистрируется в 80% случаев. Одышка, как правило, наблюдается на 6–8-е сутки от момента заражения. Гипоксемия (снижение SpO<sub>2</sub> менее 88%) развивается более чем у 30% пациентов. Средний возраст больных в провинции Ухань составлял около 41 года, наиболее тяжелые формы развивались у пациентов пожилого возраста (60 и более лет) и страдающих коморбидной патологией [124]. В России подавляющее число заболевших – лица младше 65 лет. Наиболее часто у больных COVID-19 были отмечены следующие сопутствующие заболевания: сахарный диабет (20%), артериальная гипертензия (15%) и другие сердечно-сосудистые заболевания (15%). Легкое течение COVID-19 наблюдается у 80% больных, среднетяжелое течение – у 15% (вирус-ассоциированное поражение респираторных отделов легких), крайне тяжелое течение – у 5% (ОРДС, ОДН, септический шок, синдром полиорганной недостаточности) [116, 124–126].

Наиболее тяжелое течение коронавирусной инфекции наблюдается у пациентов с ожирением, сахарным диабетом, артериальной гипертензией [115–117, 124–126].

Как уже было отмечено, поражение легких при COVID-19 нельзя называть пневмонией, так этот термин не отражает те клинические, рентгенологические, лабораторные и морфологические признаки патологического процесса, который наблюдается при поражении легких вирусом SARS-CoV-2 (рис. 6).



**Рис. 6. Компьютерная томограмма пациента с поражением легких при новой коронавирусной инфекции COVID-19**

Более правильным является термин «вирусное поражение легких» (вирусный пневмонит или интерстициопатия). Данный факт имеет важное практическое значение, так как термин «пневмония» нередко заставляет врачей ошибочно назначать антимикробную терапию в отсутствие объективных признаков присоединения бактериальной инфекции. Таким образом, необходимо формулировать клинический диагноз, так как это расставляет приоритеты в выборе тактики ведения больного. То есть интерстициопатия, вне всякого сомнения, сподвигнет практического врача к анализу ситуации, требующей назначения при наличии показаний противовоспалительной (моноклональные антитела, глюкокортикостероиды) и антикоагулянтной терапии, и позволит избежать ненужного в подавляющем числе ситуаций назначения антимикробных препаратов [114].

Помимо клинико-рентгенологических данных, характерных для COVID-19, и обязательного вирусологического исследования

при подозрении на инфекцию SARS-CoV-2 определенным подспорьем в дифференциально-диагностическом поиске могут служить лабораторные данные. Так, в числе биологических маркеров COVID-19 фигурируют лейкопения (33,7%), лимфопения (82,1%), тромбоцитопения (36,2%), повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) более 250 U/л (41,5%), высокие концентрации D-димера, ферритина [125, 126]. Крайне важное значение имеет определение СРБ и ПКТ. Уровень СРБ у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, протекающей с поражением респираторных отделов легких, как правило, повышен, тогда как концентрация ПКТ у больных с COVID-19 находится в пределах референсных значений. Анализируя данный факт с практической точки зрения, стоит заметить, что в целом ряде международных и национальных рекомендаций, посвященных ведению пациентов с внебольничной пневмонией, отмечается, что диагностическая ценность определения СРБ наиболее высока у пациентов с неопределенным диагнозом [101]. И конечно, стоит заметить, что и в данном контексте пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 вновь заставляет нас перевернуть наше клиническое мышление с ног на голову [114]. В большинстве публикаций до последнего времени СРБ рассматривался в том числе как маркер присоединения бактериальной инфекции, требующей применения антибиотиков. Однако мы уже понимаем, что в данной ситуации С-реактивный белок является основным лабораторным маркером активности «основного» процесса, то есть системного воспаления, инициированного коронавирусной инфекцией [114–117]. Его повышение коррелирует с тяжестью течения заболевания, по нашим данным, коррелирует с высоким уровнем D-димера, ферритина. Таким образом, повышение уровня СРБ наряду с другими критериями является основанием для привлечения противовоспалительной терапии (моноклональные антитела, глюкокортикостероиды) [114]. Обратите внимание: повышение СРБ не является критерием для назначения антимикробной терапии. По нашим данным, уровень СРБ при поступлении в стационар составил в среднем  $84,7 \pm 51,1$  мг/л и наблюдалась корреляционная зависимость с высоким уровнем D-димера [115].

Напротив, уровень прокальцитонина при коронавирусной инфекции с поражением респираторных отделов легких, как правило, находится в пределах референсных значений. Также широко



известны работы, продемонстрировавшие нормальный уровень ПКТ при тяжелом гриппе А(Н1N1), ТОРС и SARS-CoV [127–129]. Повышение ПКТ у пациентов с COVID-19 надежно свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции и коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при бактериальных осложнениях. В метаанализе группы китайских авторов, включившем 13 исследований и 3027 пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией, оценивались факторы риска тяжелого течения и смерти при COVID-19. Показано, что концентрация ПКТ  $> 0,5$  нг/мл достоверно ухудшала прогноз заболевания (отношение шансов 43,24, 95%  $p < 0,00001$ ) [130].

Таким образом, принципиально важно при ведении пациента с поражением легких при COVID-19 мониторировать как уровень СРБ, так и уровень ПКТ [114]. У них в данной клинической ситуации разные точки приложения: в первом случае (СРБ) анализ активности системного процесса и решение о противовоспалительной терапии, во втором (ПКТ) – диагностика внутрибольничных бактериальных осложнений, требующих назначения антибиотиков.

Согласно нашему опыту, уровень ПКТ у всех поступивших в стационар с поражением легких COVID-19, вне зависимости от объема поражения легочной ткани (от 25 и более 75%), на первоначальном этапе составляет менее 0,5 нг/мл [115]. Таким образом, у всех пациентов, поступивших в стационар, отсутствовали объективные критерии для назначения антимикробной терапии.

Данный вывод, на наш взгляд, является крайне важным, так как в настоящее время подавляющее число пациентов с коронавирусной инфекцией, в том числе не имеющих признаков поражения легких, получают антибактериальную терапию, что не сопровождается никаким положительным клиническим эффектом, а лишь ведет к росту антибиотикорезистентности и высокому риску нежелательных явлений.

Стоит заметить, что это еще одна проблема COVID-19, которая продемонстрировала определенную неготовность систем здравоохранения различных стран мира к пандемии. Например, к началу роста заболеваемости новой коронавирусной инфекцией в России мы уже обладали результатами исследований, проведенных в Китае, странах Евросоюза. Например, в широко цитируемом исследова-

нии N. Chen и соавт. [124] подавляющее число пациентов получали лечение антибиотиками, из них 25% – один препарат, а 45% – комбинированную антимикробную терапию. При этом отмечено, что уровень ПКТ у пациентов, вошедших в анализ, более 0,5 нг/мл (критерий бактериальной инфекции) наблюдался лишь в 6% случаев [124]. В исследовании We. Guan и соавт., включившем 1099 госпитализированных пациентов с COVID-19, 58% получали парентеральную антибактериальную терапию, при этом уровень ПКТ  $\geq 0,5$  нг/мл наблюдался только у 5,5% [126]. В работах С. Huang [131] и F. Zhou [132] уровень ПКТ более 0,5 нг/мл регистрировался в 9 и 8% случаев соответственно, при этом подавляющее число больных (95%) получали антимикробную терапию. И конечно, наша важная задача, учитывая в том числе цитируемые и собственные данные, уменьшить частоту неоправданного назначения антибиотиков при COVID-19.

*Антибактериальная терапия при COVID-19 назначается только при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции (повышение ПКТ более 0,5 нг/мл, появление гнойной мокроты).*

Тактика ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией представлена в приложениях 7, 8.

**Острая интерстициальная пневмония (ОИП)** чаще всего манифестирует гриппоподобным синдромом, ведущим симптомом которого является лихорадка. При аускультации легких выслушивается распространенная инспираторная крепитация, реже рассеянные сухие свистящие хрипы. Рентгенологически визуализируются двусторонние диффузные затемнения по типу «матового стекла» – по данным компьютерной томографии высокого разрешения. При цитологическом исследовании жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) обнаруживают большое количество клеточных элементов с преобладанием нейтрофилов. Характерным признаком ОИП является быстрое развитие гипоксемии, требующее механической вентиляции легких; при этом летальность достигает 75% в течение шести месяцев [47]. Важное значение в дифференциальной диагностике интерстициальных процессов от внебольничной пневмонии имеет определение биологических маркеров воспаления – СРБ и ПКТ.

**Острая эозинофильная пневмония (ОЭП)** – остролихорадочное заболевание, в основе которого лежит эозинофильная

инфильтрация легочной ткани. Рентгенологическая картина ОЭП характеризуется появлением чаще всего билатеральных субплеврально расположенных инфильтратов и двустороннего плеврального выпота с небольшим количеством жидкости (у 70% больных). Компьютерная томография позволяет визуализировать диффузные изменения по типу «матового стекла», зоны консолидации [48]. Наряду с типичными для бактериальной пневмонии симптомами (фебрильная лихорадка, кашель, тахипноэ, плевральные боли, слабость, инспираторная крепитация) для большинства больных с ОЭП характерно развитие ОДН; при этом в 60–70% случаев требуется респираторная поддержка [49].

Критериями диагноза ОЭП являются остролихорадочное начало, гипоксемическая ОДН, диффузные инфильтративные изменения легочной ткани, эозинофилия жидкости БАЛ > 25%, эозинофильная инфильтрация легочного интерстиция и альвеол по данным биопсии и отсутствие причин хронической эозинофильной пневмонии (бронхиальная астма, паразитарные и грибковые инфекции). В числе лабораторных признаков ОЭП – лейкоцитоз крови, повышение содержания общего сывороточного IgE, но, как правило, отсутствие эозинофилии периферической крови. Характерным признаком ОЭП является быстрый эффект при применении системных глюкокортикоидов (регресс клинической картины наблюдается через один-два дня, а рентгенологическое выздоровление – спустя 7–10 дней).

**Инфекционный эндокардит (ИЭ) правых отделов сердца** является «визитной карточкой» внутривенных наркоманов. В ряде случаев причинами развития заболевания могут быть длительная катетеризация вен, внутрисердечные диагностические и лечебные манипуляции. Наиболее частым возбудителем ИЭ правых камер сердца являются антибиотикорезистентные штаммы *S. aureus*. Клиническое течение заболевания неспецифично, вследствие чего нередко ошибки и затруднения в его диагностике. Чаще всего (> 60%) ИЭ правых отделов сердца манифестирует образованием множественных очагов в легочной ткани, в основе которых лежат повторные эпизоды ТЭЛА с развитием инфарктов легкого. Впоследствии происходит вторичное инфицирование этих очагов геморрагического некроза легочной ткани *S. aureus* с развитием абсцессов. У трети пациентов наблюдаются петехи-

альные высыпания на коже. Изменения центральной гемодинамики при разрушении трикуспидального клапана менее выражены, чем при поражении митрального и аортального клапанов, поэтому сердечная недостаточность развивается на поздних стадиях болезни. Диагностика ИЭ основывается на эхокардиографических признаках поражения клапанного аппарата сердца (вегетации, деструкция клапанов, нарастающая регургитация и пр.) и положительных результатах исследования гемокультуры [46].

## **Инструментальные методы обследования**

В числе необходимых методов диагностики, применяемых при ведении пациентов с ВП, не отвечающей на лечение, следует прежде всего упомянуть КТ органов грудной клетки, фибробронхоскопию и торакоцентез, результаты которых дают возможность заподозрить, а порой и диагностировать альтернативное пневмонии заболевание [90, 91]. КТ органов грудной клетки помимо исключения неинфекционных заболеваний (например, бронхолит с организуемой пневмонией) позволяет диагностировать целый ряд других причин неэффективности лечения пневмонии – осложненный плеврит/эмпиему, абсцесс легкого и пр. Применение КТ целесообразно у пациентов с выявленными ранее при рентгенографии нетипичными для пневмонии изменениями (обтурационный ателектаз, инфаркт легкого на почве ТЭЛА и пр.), при рецидивирующей пневмонии (повторно возникающие инфильтративные изменения в одной и той же доле/сегменте), а также в случае затяжной пневмонии.

Бронхоскопия позволяет выявить ряд патологических процессов (мукоидная закупорка бронха, бронхогенная карцинома и пр.), а микробиологическое исследование жидкости БАЛ/материала щеточной биопсии обладает большей ценностью, чем рутинное культуральное исследование мокроты. Так, например, исследование жидкости БАЛ с использованием специальной окраски серебром или иммунофлюоресцентным красителем характеризуется высокой специфичностью и чувствительностью в диагностике *P. jiroveci*-инфекции. По данным одного из исследований, у 44% больных с ВП, не ответившей на лечение, этиология заболевания была установлена именно при бронхоскопии [31].

При наличии плеврального выпота толщиной слоя свободно смещаемой жидкости на латерограмме > 10 мм показан торакоцентез с последующим исследованием плевральной жидкости (окрашивание мазков по Граму и на кислотоустойчивые бактерии; посев на аэробы, анаэробы, микобактерии; подсчет лейкоцитов с лейкоцитарной формулой; определение pH, активности ЛДГ, содержание белка и пр.). Так, например, лимфоцитарный плевральный выпот позволяет заподозрить наличие у пациента туберкулеза легких. Сводный анализ причин неэффективности лечения ВП и способов их коррекции представлен в табл. 5.

**Таблица 5. Причины неэффективности антибактериальной терапии внебольничной пневмонии и способы их коррекции**

<b>Предполагаемая причина неэффективности терапии</b>	<b>Метод коррекции</b>
Неадекватная антибактериальная терапия	Пересмотр лечения в соответствии с требованиями национальных рекомендаций (см. приложение)
Предполагаемая низкая комплаентность пациента	Госпитализация больного, назначение парентеральной терапии
Первоначальная недооценка тяжести состояния больного	Госпитализация, перевод в ОПИТ (внедрение инструментов прогноза – CURB-65, SMART-COP)
Предполагаемая антибиотикорезистентность микроорганизмов	Пересмотр терапии в пользу антибиотиков, характеризующихся низкой антибиотикорезистентностью (учет данных микробиологической диагностики)
Внелегочные очаги инфекции (эндокардит, менингит и пр.)	Посев крови, диагностический поиск, модификация антибактериальной терапии
Осложнения пневмонии (абсцесс легкого, эмпиема плевры)	Диагностика. Торакоцентез. Пересмотр тактики антибактериальной терапии с учетом актуальных возбудителей
Альтернативный диагноз (ТЭЛА, эндокардит трикуспидального клапана, облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией, системные васкулиты и пр.)	Диагностический поиск: КТ, бронхоскопия и пр.
Нозокомиальная суперинфекция	Своевременная диагностика, адекватная антибактериальная терапия
Затрудненное отхождение гнойной мокроты	Эффективная мукоактивная терапия

## **Антибактериальная терапия «трудной» внебольничной пневмонии**

В большинстве случаев при ранней терапевтической неудаче потенциально эффективной антибактериальной терапии (то есть соответствующей современным клиническим рекомендациям – рис. 7, приложения 2–4), когда у больного отсутствуют известные факторы риска неэффективности лечения, ухудшение его состояния, скорее всего, обусловлено исходной тяжестью течения заболевания и, возможно, неадекватным ответом организма на лечебное вмешательство. Каких-либо рекомендаций по возможным направлениям антибактериальной терапии в данном случае не существует, за исключением того, что комбинированная антибиотикотерапия – бета-лактамы + макролиды или «респираторный» фторхинолон + бета-лактамы – является более эффективной, чем монотерапия, у пациентов с тяжелой пневмонией [32, 33]. С одной стороны, это связано с тем, что комбинация, включающая макролид (кларитромицин, азитромицин) или «респираторный» фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин), обеспечивает активность в отношении легионеллезной пневмонии. Кроме того, в нескольких исследованиях и основанном на их результатах метаанализе у пациентов с тяжелой ВП комбинация бета-лактама с макролидом обеспечивала лучший прогноз даже в сравнении с комбинацией «бета-лактамы + фторхинолон» [133]. Это может быть связано с наличием у макролидов дополнительных неантимикробных эффектов (противовоспалительная, иммуномодулирующая активность) [134]. В данном контексте показательны результаты исследования E. Giamarellos-Bourboulis и соавт. (2014), в котором летальность при тяжелой пневмонии в группе пациентов, получавших кларитромицин по 1,0 в/в 1 р/сут в течение трех последовательных дней, была статистически значимо ниже, нежели у больных, получавших стандартную терапию и плацебо [135]. В ретроспективном исследовании E. Kyriazopoulou и соавт. (2020) [175] добавление кларитромицина, а не азитромицина сопровождалось лучшей выживаемостью пациентов с тяжелой ВП. Дополнительным преимуществом кларитромицина, имеющего короткое «окно резистентности», по сравне-

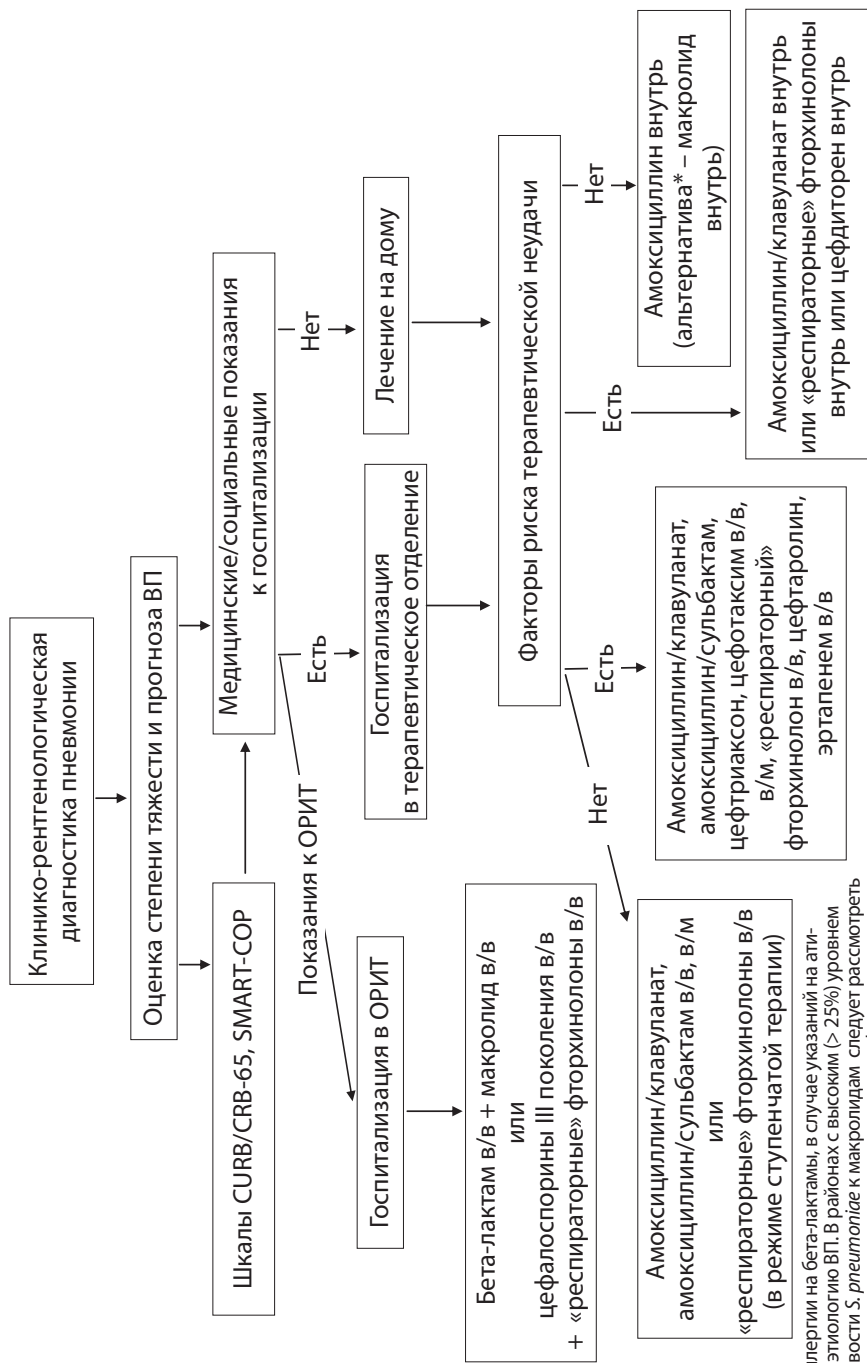
нию с азитромицином является более низкий риск селекции резистентных штаммов.

Напротив, пересмотр имеющихся анамнестических, клинических и лабораторных данных, которые бы свидетельствовали о вероятности «встречи» с нечувствительными к применяемым антимикробным препаратам возбудителями ВП, может потребовать расширения эмпирической антибактериальной терапии до получения результатов дополнительных диагностических исследований. Так, например, возможное инфицирование атипичными микроорганизмами (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *Legionella* spp.) требует пересмотра тактики лечения в пользу назначения «респираторных» фторхинолонов или макролидов. Очевидно также, что выявление таких осложнений пневмонии, как абсцесс легкого и эмпиема плевры, аргументирует назначение антибиотиков, активных в отношении предполагаемого круга возбудителей.

При подозрении на инфицирование *P. aeruginosa* препаратами выбора являются цефтазидим, цефепим, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем, дорипенем), цiproфлоксацин, левофлоксацин. Все вышеуказанные препараты можно применять как в рамках монотерапии, так и с аминогликозидами (амикацином). При подозрении на аспирацию предпочтение следует отдавать антибиотикам, активным в отношении широкого круга аэробных грамотрицательных возбудителей и анаэробов, – амоксициллину/клавуланату, цефоперазону/сульбактаму, тикарциллину/клавуланату, пиперациллину/тазобактаму, карбапенемам.

Полученные положительные данные о наличии гриппозной инфекции позволяют принять своевременное решение о проведении противовирусной терапии ингибиторами нейраминидазы (осельтамивир, занамивир) [101, 110].

При получении данных микробиологической диагностики, свидетельствующих о выделении соответствующего пневмотропного микроорганизма, проводится целенаправленная терапия (приложение 5). Например, при обнаружении MRSA к антибактериальной терапии следует добавить ванкомицин или линезолид.



\* При аллергии на бета-лактамы, в случае указаний на типичную этиологию ВП. В районах с высоким (> 25%) уровнем устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам следует рассмотреть возможность применения «респираторных» фторхинолонов.

**Рис. 7. Алгоритмы эмпирической антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у взрослых**



## «Трудная» нозокомиальная пневмония

В случае внутрибольничной пневмонии неэффективность терапии, как правило, связана с инфекционными причинами и в подавляющем числе случаев актуальной проблемой является инфекция, вызванная лекарственно-устойчивыми штаммами возбудителей. Еще в 2017 г. Всемирная организация здравоохранения определила перечень резистентных бактерий, представляющих наибольшую угрозу для общества. Среди них наиболее важными (критически высокий уровень приоритетности) являются штаммы *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, резистентные к карбапенемам, а также энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и карбапенемазы [136, 137]. В последние годы именно проблема появления грамотрицательных бактерий, резистентных к целому ряду антибиотиков, является ключевой для многопрофильных лечебных учреждений нашей страны.

Исходя из классификации пневмонии, не отвечающей на лечение, ухудшение состояния пациента с нозокомиальной пневмонией в первые 72 часа в виде появления/прогрессирования острой дыхательной недостаточности, требующей вентиляционной поддержки, и/или септического шока и/или прогрессирования других клинических симптомов заболевания, как правило, связано с неэффективной антимикробной терапией, развитием осложнений (абсцесс, эмпиема плевры), формированием внелегочных очагов инфекции или с альтернативным инфекционным (туберкулез) или неинфекционным заболеванием (ТЭЛА и др., см. рис. 3).

Также в ряде случаев прогрессирующее течение НП обусловлено исходной недооценкой состояния больного. На наш взгляд, возможно, как и в случае с внебольничной пневмонией, для оценки прогноза в коечных отделениях стационаров использовать шкалу SMART-COP/SMART-CO (см. табл. 2), так как в данном инструменте реализуется оценка привлечения пациенту вазопрессорной и респираторной поддержки и показания к госпитализации в ОРИТ (см. табл. 3).

Позднее прогрессирующее ухудшение состояния больных с нозокомиальной пневмонией (спустя 72 часа от начала лечения) может быть обусловлено декомпенсацией сопут-

**Таблица 6. Причины неэффективности антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии**

<b>Предполагаемая причина неэффективности терапии</b>	<b>Метод коррекции</b>
Неадекватная антибактериальная терапия	Пересмотр лечения в соответствии со стратификацией пациентов по наличию факторов риска полирезистентных микроорганизмов – MRSA, <i>P. aeruginosa</i> , карбапенем-резистентные энтеробактерии (рис. 8)
Недооценка тяжести состояния больного и прогноза заболевания	Перевод в ОРИТ
Получение микробиологических данных об идентификации возбудителя НП, результатов чувствительности микроорганизма к антибиотикам и определение механизмов антибиотикорезистентности	Целенаправленная антимикробная терапия (приложение 9)
Внелегочные очаги инфекции (эндокардит, менингит и пр.)	Посев крови, диагностический поиск, модификация антибактериальной терапии
Осложнения нозокомиальной пневмонии (абсцесс легкого, эмпиема плевры)	Диагностика. Торакоцентез. Пересмотр тактики антибактериальной терапии с учетом актуальных возбудителей и получения данных микробиологической диагностики
Альтернативный диагноз (ТЭЛА, туберкулез)	Диагностический поиск: КТ, бронхоскопия и пр.
Затрудненное отхождение гнойной мокроты	Эффективная мукоактивная терапия, привлечение инструментальных методов удаления секрета

ствующих заболеваний и развитием внелегочных осложнений (инфаркт миокарда, ТЭЛА и др.).

Возможные причины неэффективности антибактериальной терапии при НП и методы их коррекции обобщены в табл. 6.

С практической точки зрения при стартовом планировании эмпирической антимикробной терапии пациенту с нозокомиальной пневмонией необходимо учитывать локальные микробиологические данные о наиболее часто встречающихся возбудителях и их механизмах антибиотикорезистентности, прогнозировать риск встречи с резистентными штаммами бактерий. Целесообразна стратификация больных в зависимости от наличия факторов риска антибиотикорезистентности возбудителей пневмонии [138, 139]. К факторам риска выделения возбудителей НП с множественной устойчивостью к антибиотикам относятся:

- терапия антибиотиками в предшествующие 90 дней;
- развитие пневмонии через пять суток или более от момента госпитализации;
- высокая распространенность антимикробной резистентности у основных возбудителей в конкретных отделениях стационаров;
- госпитализация в течение двух и более дней в предшествующие 90 дней;
- пребывание в домах длительного сестринского ухода;
- хронический диализ в течение предшествующих 30 дней;
- наличие члена семьи с заболеванием, вызванным полирезистентными возбудителями.

В программе СКАТ<sup>9</sup> представлена следующая рубрификация, основанная на наличии у больного с НП факторов риска инфицирования проблемными полирезистентными госпитальными микроорганизмами – MRSA, *P. aeruginosa*, карбапенем-резистентными энтеробактериями:

- НП, развившаяся вне ОПИТ, без предшествующего применения антимикробных препаратов (риск БЛРС);
- НП в случае длительной госпитализации (> 7 дней) и/или нахождение в ОПИТ > 3 дней и/или предшествующее применение антибиотиков (риск БЛРС, карбапенем-резистентных энтеробактерий и ацинетобактера, полирезистентных штаммов *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и MRSA).

*К факторам риска MRSA относят:*

- высокий уровень MRSA в отделении;
- предшествующая (в течение трех месяцев) госпитализация;
- антибиотики широкого спектра (фторхинолоны, цефалоспорины третьего-четвертого поколения);
- наличие внутрисосудистого катетера;
- назальное носительство MRSA;
- внутривенные наркоманы;
- наличие трофических язв или пролежней.

*Факторы риска Pseudomonas aeruginosa:*

- длительное нахождение в ОПИТ;
- ИВЛ более четырех суток;
- стернотомия;
- наличие структурных изменений легких (бронхоэктазы);

<sup>9</sup> СКАТ – Стратегия Контроля Антимикробной Терапии при оказании стационарной медицинской помощи [138].

- муковисцидоз;
- наличие уретрального катетера.

*Факторы риска энтеробактерий, устойчивых к карбапенемам:*

- предшествующее применение карбапенемов;
- высокий уровень карбапенемазопродуцирующих бактерий в отделении;
- колонизация кишечника пациента карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями.

*Факторы риска карбапенем-резистентных энтеробактерий:*

- предшествующая терапия карбапенемами;
- высокий уровень карбапенем-резистентных энтеробактерий в отделении;
- колонизация кишечника пациента карбапенем-резистентными энтеробактериями.

В соответствии со стратификацией пациентов по риску встречи с антибиотикорезистентными возбудителями планируются режимы антмикробной терапии (рис. 8).

Целенаправленная антибактериальная терапия начинается с момента микробиологической идентификации возбудителя нозокомиальной пневмонии и основывается на знании чувствительности микроорганизма к антибиотикам и механизмов антибиотикорезистентности. При выборе режима терапии необходимо опираться на показания, способ применения и дозы, указанные в официальной инструкции к препарату [139]. При проведении целенаправленной антмикробной терапии нозокомиальной пневмонии, вызванной карбапенем-резистентными штаммами *Enterobacterales* и *P. aeruginosa*, рекомендовано использование комбинаций антибиотиков с различными механизмами действия (приложение б).

Стоит отметить, что в последние годы появились новые комбинированные антмикробные препараты для борьбы с инфекциями, вызванными полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами, – цефтолозан/тазобактам<sup>10</sup> и цефтазидим/авибактам, которые уже продемонстрировали как в рамках исследований, так и в клинической практике эффективность в лечении тяжелой нозокомиальной пневмонии, вызванной полирезистентными штаммами *Enterobacterales* и *P. aeruginosa*.

<sup>10</sup> Цефтолозан/тазобактам применяется при лечении нозокомиальной пневмонии в дозировке 3 г 3 раза в сутки (3 г каждые 8 часов в/в).



Рис. 8. Алгоритмы эмпирической антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии у взрослых с учетом риска полирезистентных возбудителей [138]

Например, в исследовании Aspect-NP [140] изучались эффективность и безопасность цефтолозана/тазобактама в сравнении с меропенемом в терапии взрослых с НП или вентилятор-ассоциированной пневмонией. Было показано, что по всем показателям летальности у пациентов с НП с высоким риском неудачи применение цефтолозана/тазобактама было сопоставимо с меропенемом. В группе пациентов, потребовавшей вентиляции, в том числе у больных с неэффективной предшествующей антибактериальной терапией, использование препарата сопровождалось снижением летальности по сравнению с меропенемом. В отношении микробиологической эрадикации *P. aeruginosa* цефтолозан/тазобактам также продемонстрировал лучшие результаты.

В опубликованных в последние годы исследованиях [140, 141] «новые» антибиотики – цефтолозан/тазобактам и цефтазидим/авибактам – продемонстрировали высокую клиническую эффективность в лечении нозокомиальной пневмонии, в связи с чем рассматриваются международными сообществами как новая перспектива в лечении НП и разрабатываются режимы терапии без использования карбапенемов [173].

### **Адьювантная (неантимикробная) терапия «трудной» пневмонии**

У больных с тяжелой пневмонией, осложненной «рефрактерным»<sup>11</sup> септическим шоком, применяются ГКС (гидрокортизон). По данным двух метаанализов, применение гидрокортизона у пациентов с септическим шоком сопровождалось более быстрым и устойчивым регрессом индекса тяжести органной дисфункции, статистически значимым увеличением доли больных, вышедших из шока, сокращением длительности вазопрессорной поддержки и ИВЛ, уменьшением сроков пребывания в ОРИТ [142, 143]. При этом не выявлено увеличения риска таких клинически значимых нежелательных лекарственных реакций при использовании ГКС, как суперинфекция, желудочно-кишечные кровотечения и полинейропатия.

---

<sup>11</sup> «Рефрактерный» септический шок – септический шок, продолжающийся более одного часа, несмотря на проводимую инфузионную терапию и введение вазопрессоров.

Среди предлагаемых режимов наиболее обоснованным выглядит инфузионный путь введения гидрокортизона со скоростью 10 мг/ч после нагрузочной дозы 100 мг. Через два дня необходимо оценить эффект от включения ГКС в схему терапии тяжелой пневмонии; длительность их назначения не должна превышать семи дней [33]. Назначение гидрокортизона в дозе 200–300 мг/сут также возможно у пациентов при необходимости использования норадреналина в дозе, превышающей 0,5 мкг/кг/мин.

*Очень важно, что рутинное использование ГКС у пациентов с тяжелой ВП без септического шока не рекомендуется.*

Этот тезис крайне важен, так как в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, где применение ГКС является жизнеспасующей стратегией, перенос данного опыта на ведение пациентов с внебольничной бактериальной пневмонией является ошибочным. Действительно, в настоящее время продолжается изучение возможностей использования ГКС у пациентов с тяжелой ВП без проявлений септического шока [144–147]. Например, в плацебо-контролируемом исследовании применение метилпреднизолона в дозе 0,5 мг/кг/12 ч в течение пяти дней у больных тяжелой ВП с выраженной воспалительной реакцией (уровень СРБ более 150 мг/л) сопровождалось более низким риском клинической неудачи по сравнению с плацебо [144]. В систематических обзорах показано, что применение ГКС уменьшает время до достижения пациентом стабильного состояния, сокращает длительность пребывания в стационаре, уменьшает вероятность развития ОРДС и необходимость в проведении ИВЛ [145–147]. В другом исследовании продемонстрировано снижение летальности и продолжительности ИВЛ при применении дексаметазона внутривенно один раз в сутки в первые пять суток с последующим снижением дозы до 10 мг с шестых по десятые сутки у пациентов с ОРДС, вследствие внебольничной пневмонии и сепсиса [148].

В то же время в отношении системных ГКС остается ряд нерешенных вопросов, например, какие препараты являются оптимальными, каковы режимы их дозирования, длительность применения, временной промежуток для их назначения. Оче-

видно, что ГКС не следует применять при ВП на фоне гриппа, туберкулеза и у пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями в предыдущие три месяца.

*В этой связи до получения результатов дополнительных исследований рутинное назначение ГКС при тяжелой ВП без септического шока и ОРДС нецелесообразно [101].*

Помимо рефрактерного септического шока применение ГКС может быть востребовано при раннем ОРДС (первые семь суток) вследствие внебольничной пневмонии и/или септического шока. В данном случае могут быть рекомендованы малые дозы кортикостероидов для уменьшения системного воспаления, снижения летальности и уменьшения длительности респираторной поддержки: гидрокортизон 200–300 мг/сут в сочетании с флудрокортизоном в течение семи суток, или малые дозы метилпреднизолона (1 мг/кг/сут) в течение семи суток, или дексаметазон 20 мг/сут внутривенно однократно в первые пять суток с последующим снижением дозы до 10 мг/сут однократно с шестых по десятые сутки. Данный тезис базируется на нескольких исследованиях, в которых было показано, что терапия ГКС приводила к значимому снижению маркеров системного воспаления (провоспалительных цитокинов и/или С-реактивного белка), снижению длительности ИВЛ и возможному снижению больничной летальности у пациентов с тяжелым и среднетяжелым ОРДС вследствие внебольничной пневмонии и/или сепсиса, септического шока [149, 150]. В подавляющем числе исследований ГКС назначались при ОРДС ранней стадии. По сравнению с поздним началом лечения (позже седьмых суток) раннее начало терапии метилпреднизолоном (менее 72 часов) продемонстрировало ответ на меньшие дозы (1 мг/кг/сут при раннем ОРДС по сравнению с 2 мг/кг/сут при позднем ОРДС) в виде уменьшения длительности ИВЛ и продолжительности лечения в ОРИТ [150]. В последующих рандомизированных клинических исследованиях [151, 152] терапия метилпреднизолоном в первые семь суток ОРДС сопровождалась улучшением выживаемости и снижением длительности ИВЛ. Терапия ГКС не увеличивала риск развития полиней-



ромиопатии критических состояний, кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и нозокомиальных инфекций. Отмеченная авторами транзиторная (менее 36 часов от начала терапии) гипергликемия не сопровождалась развитием осложнений [150].

Диагностированные иммунологические нарушения в ряде случаев требуют специфической коррекции (препараты IgG и IgM для внутривенного введения). Однако в большинстве своем рутинное применение внутривенных иммуноглобулинов у пациентов с тяжелой ВП, осложненной сепсисом, нецелесообразно ввиду ограниченной доказательной базы и гетерогенности исследуемой популяции больных. Рекомендуется в качестве подходов для скрининга и выделения пациентов с наиболее высокой ожидаемой пользой от назначения иммуноглобулинов использовать шкалы тяжести общего состояния, тяжести органных расстройств, детекцию в крови эндотоксина.

Такая же рекомендация выдвигается экспертным сообществом и в отношении применения гранулоцитарного (ГКСФ) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМКСФ) при тяжелой ВП. Результаты исследований свидетельствуют о том, что ориентация на критерии сепсиса/тяжелого сепсиса/септического шока при определении показаний к назначению ГКСФ и ГМКСФ недостаточна, поскольку в исследование попадают пациенты с различными проявлениями иммунологической дисфункции, в том числе и без иммуносупрессии. Для успешного выбора кандидатов на проведение иммуностимуляции необходимо понимание фенотипа воспалительного ответа. В настоящее время мы не располагаем необходимыми фундаментальными знаниями и диагностическими критериями, раскрывающими особенности ответа макроорганизма на инфекцию, и соответственно не можем надлежащим образом индивидуализировать иммунотерапию у постели больного.

Применение каких-либо иных средств, относящихся к группе иммуномодуляторов, при ВП не рекомендовано.

В ряде исследований обсуждается назначение статинов с противовоспалительной целью при ВП [153, 154]. Однако

доказательств, позволяющих рекомендовать рутинное использование статинов при инфекциях, включая ВП, пока недостаточно, так как большинство исследований по дизайну являлись наблюдательными, носили ретроспективный характер, при оценке эффективности в них использовались различные конечные точки и длительность приема препаратов. Единственное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование не показало положительного влияния статинов на уровень цитокинов и не сопровождалось сокращением времени до достижения пациентами критериев клинической стабильности [155]. Кроме того, ВП не является официально зарегистрированным показанием для применения данной группы препаратов. Таким образом, назначение статинов при ВП не рекомендуется.

При тяжелой ВП повышается риск системных тромбоэмболий. С целью профилактики на весь период ограниченной двигательной активности (постельный режим) рекомендуется назначение низкомолекулярных гепаринов или нефракционированного гепарина в профилактических дозах [101].

Всем пациентам с тяжелой ВП показано назначение антисекреторных препаратов (ингибиторы протонной помпы, H<sub>2</sub>-блокаторы) для профилактики «стрессовых» язв.

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) может быть рекомендовано только с симптоматической целью для достижения жаропонижающего и анальгетического эффектов. Назначение их длительным курсом нецелесообразно. Кроме того, с практической точки зрения следует помнить о том, что назначение НПВП может дезориентировать врача в оценке эффективности антимикробной терапии, которая в значительной степени основывается на мониторинге температуры тела.

С целью разжижения и стимуляции выведения мокроты у пациентов с тяжелой ВП применяются мукоактивные средства [156]. Среди них наиболее востребованы при ВП такие лекарственные препараты, как N-ацетилцистеин, амброксол, препараты растительного происхождения, содержащие плющ, тимьян и первоцвет. В отношении последних стоит заметить, что дан-

ные лекарственные средства изучались в двух плацебо-контролируемых исследованиях, где наряду с амброксолом продемонстрировали хорошие мукоактивные свойства, приведшие к более быстрому купированию продуктивного кашля у пациентов с острыми респираторными инфекциями [157].

В отношении ВП каких-либо данных, основанных на рандомизированных исследованиях и свидетельствующих о преимуществах применения того или иного мукоактивного препарата, нет. Имеются результаты отдельных исследований, показавших, что внутривенное введение N-ацетилцистеина, являющегося антиоксидантом, может уменьшать степень повреждения легких при ОРДС [158–161]. Так, в российском исследовании [162] госпитализированные пациенты с ВП дополнительно к стандартной антибактериальной терапии получали N-ацетилцистеин в дозе 40 мг/кг/сут в/в капельно в течение семи дней. На фоне лечения N-ацетилцистеином у курящих пациентов с ВП регресс инфильтративных изменений в легких наблюдался в более ранние сроки по сравнению с контрольной группой. Кроме того, у курильщиков, переносящих ВП, было отмечено уменьшение вероятности развития пневмофиброза в 2,5 раза. Применение препарата позволяет повысить уровень глутатиона, что в свою очередь сопровождается рядом важных эффектов – сокращение времени пребывания больного на ИВЛ [163–165]. В российском исследовании использовались высокие дозы N-ацетилцистеина (70 мг/кг массы тела) у пациентов с ОРДС на фоне вирусной пневмонии. Авторами отмечено, что такая стратегия приводила к уменьшению длительности респираторной поддержки и времени пребывания больных в ОРИТ и стационаре за счет более быстрого и значительного улучшения показателей оксигенации, а также показана тенденция к уменьшению числа случаев полиорганной недостаточности [166]. Кроме того, длительная терапия с применением N-ацетилцистеина (в дозе 1,8 г/сут *per os*) в течение трех месяцев у пациентов, выживших после ОРДС, вызванного вирусом гриппа А(Н1N1), приводила к более быстрому улучшению диффузионной способности легких (показатель – DLCO) и приросту пройденной дистанции в нагрудном тесте [167].

В отношении применения бета-2-агонистов и других бронхолитиков при внебольничной пневмонии стоит констатировать тот факт, что каких-либо клинических исследований, оценивающих их роль в качестве адъювантной терапии ВП, не существует. С практической точки зрения можно сказать, что при отсутствии противопоказаний применение малых доз фенотерола/ипратропия бромидом через небулайзер у больных с ВП может сопровождаться положительным влиянием на мукоцилиарный клиренс, однако четких показаний к применению данного метода в настоящее время нет.

В последние годы интерес при ведении пациентов с «трудной» пневмонией вызывают *нефармакологические методы воздействия на мукоцилиарный клиренс*. Так, высокочастотная перкуссионная вентиляция легких представляет собой гибридную форму ИВЛ. Данный метод респираторной терапии основан на подаче пациенту маленьких объемов воздуха («перкуссия») с высокой регулируемой частотой (60–400 циклов в минуту) и управляемым уровнем давления через специальный открытый дыхательный контур. «Перкуссии» могут подаваться через маску, загубник, интубационную трубку и трахеостому. В настоящее время имеется несколько исследований, посвященных применению данного метода у пациентов с ХОБЛ, муковисцидозом, в которых отмечался положительный эффект в виде купирования ателектазов и повышения продукции мокроты [168]. Исследований эффективности применения у пациентов с ВП не публиковалось, но есть интересные данные, полученные в проспективном мультицентровом исследовании, где перкуссионная вентиляция легких применялась у трахеостомированных пациентов и было показано улучшение газообмена, работы дыхательных мышц [169].

Другим методом является методика высокочастотных колебаний (осцилляции) грудной стенки, которые через грудную клетку передаются на дыхательные пути и проходящий по ним поток газа. Высокочастотные колебания создаются с помощью надувного жилета, который плотно облегал грудную клетку и соединен с воздушным компрессором. В российском исследовании изучалась эффектив-

ность вибрационно-компрессионного воздействия у пациентов с ВП [170]. Авторами отмечен более ранний регресс основных клинических признаков и симптомов заболевания при использовании данной методики. Перспективным с этой точки зрения выглядит применение компактных аппаратов, распространяющих акустические волны на стенки бронхов, что вызывает их вибрацию, которая в свою очередь ослабляет контактное сцепление с бронхиальным секретом. Низкочастотные колебания давления в просвете бронхов способствуют более быстрой его эвакуации. Применение дренажных позиций позволяет потенцировать эффектом действием гравитации.

*Использование ингаляций смеси гелия с кислородом* может улучшать распределение частиц аэрозоля в дыхательных путях как при спонтанном дыхании, так и при заполнении дыхательного контура во время ИВЛ. В российском исследовании применение курса ингаляций подогреваемой кислородно-гелиевой смеси (термогелиокс) в комплексном лечении больных внебольничной пневмонией [171] сопровождалось более быстрым регрессом симптомов пневмонии. Курс ингаляционной терапии термогелиоксом при ВП составляет семь дней по одной процедуре в день. Процедуры лечения термогелиоксом рекомендуется проводить с использованием подогретой до 40 °С (температура в маске) нормоксической (23 об.% кислорода, 77 об.% гелия) смеси в циклично-фракционированном режиме, чередуя ингаляции в течение пяти минут с пятиминутными перерывами дыхания воздухом – по три таких цикла за одну процедуру.

Восстановление дренажной функции бронхов является одной из важнейших задач патогенетической терапии при пневмониях. Обтурация бронхов, дренирующих пораженные сегменты (частично или полностью), слизисто-гнойной пробкой является нередкой ситуацией, обуславливающей неэффективность терапии и впоследствии затяжное течение заболевания. Поэтому при наличии показаний (обтурация дыхательных путей вязким гнойным секретом, ателектаз легкого, необходимость получения материала для микробиологического исследования, санация дыхательных путей

у пациентов на ИВЛ, необходимость дифференциальной диагностики со специфическим, неопластическим и другими процессами) с санационной и диагностической целью у больных с ВП используется фибробронхоскопия [103, 172]. Таким образом, пациентам с тяжелой ВП при наличии показаний (обтурация дыхательных путей вязким гнойным секретом, ателектаз легкого, необходимость получения материала для микробиологического исследования, санация дыхательных путей и др.) показано проведение фибробронхоскопии.

И наконец, вакцинация пневмококковой и гриппозной вакцинами для соответствующих категорий пациентов позволяет снизить вероятность развития пневмонии и уменьшить риск неэффективности антибактериальной терапии [101].

### **Медленно разрешающаяся/неразрешающаяся внебольничная пневмония**

Термин «медленно разрешающаяся/неразрешающаяся ВП» принят для обозначения тех случаев заболевания, когда рентгенологические изменения сохраняются достаточно длительное время, превосходя ожидаемые сроки обратного развития очагово-инфильтративных изменений в легких [50]. Пожалуй, наиболее точное определение медленно разрешающейся/ неразрешающейся ВП было дано S.H. Kirtland и R.H. Winterbauer [51]: «...медленный регресс рентгенологических изменений у иммунокомпетентных больных, характеризующийся уменьшением размеров пневмонической инфильтрации менее чем на 50% к исходу второй недели и неполным разрешением к исходу четвертой недели от начала заболевания при улучшении клинической картины (в частности, достижении апирексии и пр.) на фоне проводимой антибактериальной терапии».

Причины медленного разрешения очагово-инфильтративных изменений в легких разнообразны и связываются с характеристиками возбудителя, особенностями клинического течения заболевания и факторами «хозяина». Здесь же следует упомянуть и многочисленный перечень заболеваний/ патологических состояний, синдромосходных с пневмонией (рис. 9).

## Причины медленно разрешающейся/ неразрешающейся ВП

### Связанные с возбудителем

- Пневмония, вызванная высоковирулентными микроорганизмами:
  - *Legionella pneumophila*
  - *Staphylococcus aureus*
  - *Enterobacteriaceae*
- Возбудители ВП, устойчивые к антибиотикам

### Связанные с пациентом

- Возраст старше 50 лет
- Наличие сопутствующих заболеваний внутренних органов (ХОБЛ, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность, злокачественные новообразования, сахарный диабет и др.)
- Иммунодефицитные состояния/заболевания
- Алкоголизм
- Курение

### Связанные с заболеванием

- Тяжелое течение ВП
- Наличие осложнений (парапневмонический плеврит, абсцесс легкого, эмпиема плевры)
- Вторичная бактериемия

### Альтернативный диагноз

- Туберкулез
- Новообразования:
  - первичный рак легкого
  - эндобронхиальные метастазы
  - аденома бронха
  - лимфома
- ТЭЛА и инфаркт легкого
- Иммунопатологические заболевания:
  - системные васкулиты
  - волчаночный пневмонит
  - аллергический бронхолегочный аспергиллез
  - идиопатическая organizing pneumonia
  - эозинофильная пневмония
- Прочие заболевания:
  - застойная сердечная недостаточность
  - лекарственная пневмопатия
  - аспирация инородного тела
  - саркоидоз
  - альвеолярный протеиноз
  - липоидная пневмония
  - округлый ателектаз

**Рис. 9. Причины медленно разрешающейся/неразрешающейся внебольничной пневмонии**

### **Причины медленно разрешающейся/неразрешающейся ВП, связанные с пациентом**

Причины затяжного течения ВП, связанные с пациентом, как правило, оказывают более существенное влияние на клиничко-

рентгенологическую эволюцию заболевания, нежели известные характеристики возбудителя (вирулентность, лекарственная устойчивость). В числе важнейших факторов медленного рентгенологического разрешения пневмонии следует выделить пожилой/старческий возраст пациента и наличие у него сопутствующих инвалидизирующих заболеваний внутренних органов (рис. 10). Так, лишь у 30% больных в возрасте старше 50 лет спустя четыре недели от начала лечения наблюдается полное исчезновение пневмонической инфильтрации, в то время как у пациентов молодого/среднего возраста рентгенологическое выздоровление в эти сроки наблюдается более чем в 90% случаев [52]. У 70–80% пациентов с сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность, сахарный диабет и пр.) также наблюдается затяжное (более четырех недель) разрешение ВП [53–55]. В этом перечне особое место занимает застойная сердечная недостаточность: во-первых, при этом заболевании нередко ошибочно диагностируется пневмония, что побуждает к неоправданному назначению антибиотиков, а во-вторых, венозное полнокровие в малом круге кровообращения вследствие нарушения лимфатического дренажа обуславливает предрасположенность к бактериальной инвазии и оказывается одной из причин медленного разрешения пневмонической инфильтрации [56].

**Факторы «хозяина», обуславливающие затяжное течение пневмонии**

**Факторы, связанные с возрастом**

- Кашель
- Снижение эластичности легочной ткани
- Снижение мукоцилиарного клиренса
- Увеличение функциональной остаточной емкости легких
- Уплотнение диафрагмы
- Снижение функциональной активности Т-клеток
- Снижение уровня ИЛ 1, 2, IgM
- Курение

**Сопутствующие заболевания/патологические состояния**

- Застойная сердечная недостаточность
- Сахарный диабет
- ХОБЛ
- Почечная недостаточность
- Цереброваскулярные заболевания
- Хронический алкоголизм
- Первичные и вторичные иммунодефицитные заболевания/состояния
- Длительная терапия системными ГКС
- Длительная терапия цитостатиками
- Злокачественные новообразования

*Рис. 10. Факторы «хозяина», обуславливающие затяжное течение пневмонии [60]*



Медленное рентгенологическое выздоровление наблюдается у немалого числа (35–75%) больных хроническим алкоголизмом [57], а курение табака угнетает мукоцилиарный клиренс и является самостоятельным фактором риска инвазивной пневмококковой инфекции [58]. Кроме этого, курение сопряжено с повышенным риском пневмококковой бактериемии и рассматривается как самостоятельный фактор риска легионеллезной инфекции [59].

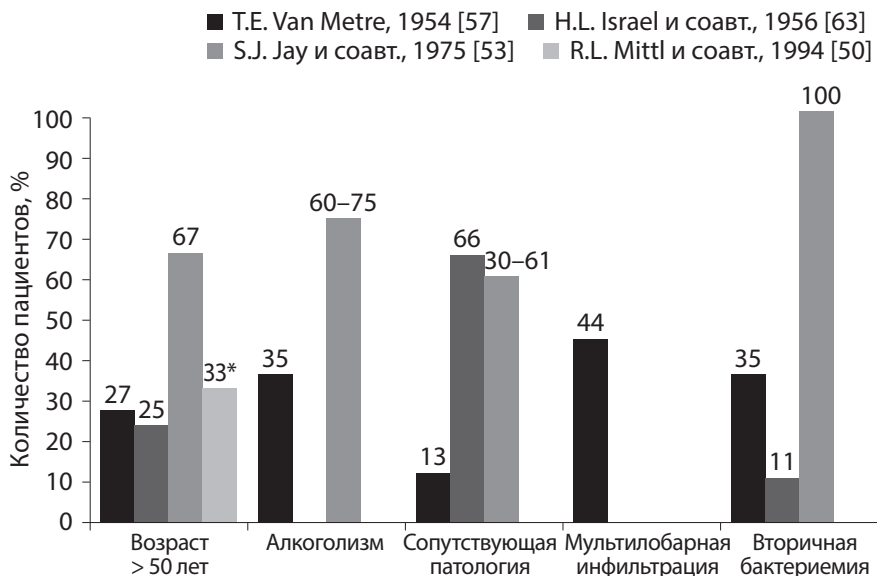
Отдельно необходимо выделить случаи пневмонии у лиц с иммунодефицитом, практически всегда сопровождающиеся синдромом затяжного рентгенологического разрешения. У ВИЧ-инфицированных больных обычно диагностируется пневмония, вызываемая *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, однако при снижении числа лимфоцитов  $CD4^+ < 0,2 \times 10^9/\text{л}$  чаще других развивается пневмоцистная пневмония (возбудитель – *P. jiroveci*), являющаяся ведущей оппортунистической инфекцией при СПИДе. При этом на рентгенограмме органов грудной клетки у большинства пациентов (> 85%) визуализируются ограниченные или диффузные двусторонние затенения (при КТ наблюдается картина «матового стекла»), формируются полостные образования. Примечательно, что в 15–25% случаев, несмотря на демонстративную клиническую симптоматику (лихорадка, признаки интоксикации, одышка), рентгенограмма может оставаться малоизмененной или интактной [61]. Пациентам из групп риска (молодые люди, предполагаемые внутривенные наркоманы) с замедленным регрессом клинико-рентгенологических симптомов пневмонии показан иммуноферментный анализ для обнаружения антител к ВИЧ, микробиологическая диагностика пневмоцистоза – микроскопия окрашенных мазков мокроты, ПЦР, иммунофлуоресцентные методы с моно- и поликлональными антителами – с последующей модификацией антибактериальной терапии.

Пневмония у пациентов с иммунодефицитными заболеваниями/состояниями характеризуется, как правило, тяжелым/осложненным течением и медленным регрессом клинико-рентгенологических симптомов заболевания. Нередкими микробиологическими находками у такого рода больных наряду с *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* оказываются

*P. jiroveci*, а также цитомегаловирусная и грибковая инфекции. Из первичных иммунодефицитов чаще других диагностируются X-сцепленная агаммаглобулинемия и общий переменный иммунодефицит, требующие заместительной терапии иммуноглобулинами. Подозрение на вторичные иммунодефициты должно возникать всякий раз у истощенного больного, в случаях диагностики солидных злокачественных новообразований, диффузных заболеваний соединительной ткани, гемобластозов, при приеме системных глюкокортикоидов, а также у реципиентов донорских органов [62].

### **Причины медленно разрешающейся/неразрешающейся ВП, связанные с самим заболеванием**

Важной причиной медленного разрешения ВП является тяжелое течение заболевания, при котором сроки рентгенологического выздоровления в среднем составляют около десяти недель. Мультилобарная пневмоническая инфильтрация и вторичная бактериемия также являются независимыми факторами риска затяжного течения пневмонии (рис. 11) [63].



\* Для всех возрастов.

**Рис. 11. Факторы риска медленно разрешающейся внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии**

Затяжное течение ВП закономерно часто коррелирует с такими осложнениями заболевания, как абсцесс легкого или осложненный плеврит/ эмпиема плевры, которые нередко разрешаются с образованием постпневмонического пневмоплеврофиброза.

Еще одним из возможных факторов риска медленно разрешающейся ВП нередко оказывается неэффективная стартовая антибактериальная терапия, в свою очередь обусловливаемая выбором антибиотика, неактивного в отношении возбудителя/возбудителей заболевания (приобретенная или природная устойчивость), нарушениями режима дозирования и пр. Также стоит заметить, что нередкой причиной данной ситуации может служить обтурация бронхов слизистой пробкой, ателектаз легкого, что требует подключения соответствующих методов лечения (см. раздел «Адьювантная терапия»).

### ***Причины медленно разрешающейся/неразрешающейся ВП, связанные с возбудителем***

На первый взгляд, парадоксальным представляется тот факт, что пневмококк, являющийся ведущим возбудителем ВП, обуславливает и большинство случаев затяжного течения заболевания. Между тем еще в одном из первых исследований, посвященных изучению причин медленно разрешающейся пневмонии, было показано, что рентгенологическое выздоровление пневмококковой пневмонии к исходу четвертой недели отмечалось у 91% больных с однодолевым поражением легких и только в 56% случаев – при мультилобарной распространенности процесса [57].

В числе известных причин затяжного течения пневмококковой пневмонии фигурируют полирезистентные *S. pneumoniae* и вторичная бактериемия. В последнем случае сроки полного обратного развития пневмонической инфильтрации составляют 3–5 месяцев [50].

При пневмонии, вызванной *L. pneumophila*, практически во всех случаях наблюдается длительное сохранение инфильтративных изменений в легких. Отчасти это связано с тем, что больные не отвечают должным образом на эмпи-

рическую антибактериальную терапию, что сопровождается как клиническим, так и рентгенологическим ухудшением. Смена антибиотиков с назначением макролидов или «респираторных» фторхинолонов позволяет добиться выздоровления, но при этом рентгенологическое разрешение запаздывает порой до 6–12 месяцев. Впрочем, и в случаях адекватной стартовой антибактериальной терапии для «болезни легионеров» характерны медленное обратное развитие очагово-инфильтративных изменений и высокая частота образования постпневмонического пневмофиброза. Показано, в частности, что у 65% больных с легионеллезной пневмонией рентгенографические изменения в легких сохраняются и спустя восемь недель от начала заболевания [64]. Согласно результатам целого ряда исследований, рентгенологическое выздоровление наблюдается в течение первых четырех недель в среднем у 12% (от 0 до 29%) и сохраняется более 12 недель у 54% (от 42 до 70%) больных [65, 66] (табл. 7).

Для микоплазменной пневмонии характерно нетяжелое течение; однако лишь в 40% случаев к исходу четвертой недели заболевания достигается рентгенологическое выздоровление, тогда как в остальных случаях для этого требуется не менее восьми недель [67, 68].

**Таблица 7. Сроки рентгенологического разрешения внебольничной пневмонии в зависимости от вида возбудителя [54, 64]**

<b>Возбудитель</b>	<b>Сроки рентгенологического разрешения</b>	<b>Частота остаточных изменений (постпневмонический пневмофиброз)</b>
<i>S. pneumoniae</i>	1–3 месяца	Редко
<i>S. pneumoniae</i> с бактериемией	3–5 месяцев	25–35%
<i>S. aureus</i>	3–5 месяцев	Часто
<i>H. influenzae</i>	1–5 месяцев	Редко
Грамотрицательные энтеробактерии	3–5 месяцев	10–20%
<i>Legionella</i> spp.	2–6 месяцев	25%
<i>C. pneumoniae</i>	1–3 месяца	10–20%
<i>M. pneumoniae</i>	2–4 недели	Редко

Пневмония, вызываемая *S. pneumoniae*, также протекает нетяжело и характеризуется быстрым разрешением клинико-рентгенологических симптомов, особенно у молодых пациентов. В большинстве случаев сроки разрешения пневмонической инфильтрации при этой форме ВП не превышают четырех недель, но у 20% больных могут достигать восьми-девяти недель. Более того, остаточные изменения в виде постпневмонического пневмофиброза сохраняются у 10–20% пациентов [64].

В отношении других возбудителей известно, что пневмония, вызываемая *H. influenzae*, более чем в половине случаев сопровождается длительным (в среднем шесть недель) разрешением пневмонической инфильтрации. ВП, вызываемая аэробными грамотрицательными энтеробактериями, характеризуется, как правило, более тяжелым течением и практически всегда сопровождается длительными сроками рентгенологического выздоровления. Стафилококковая пневмония характеризуется закономерно частым формированием деструктивных изменений в легких; разрешение заболевания медленное, часто с исходом в локальный пневмофиброз.

Антибиотикорезистентность возбудителей ВП также может оказаться причиной затяжного заболевания. В этой связи важное значение приобретает знание врачом локальной эпидемиологии резистентности основных возбудителей пневмонии и учет известных факторов риска полирезистентных микроорганизмов [8].

### ***Дифференциальная диагностика при синдроме затяжной пневмонии***

Перечень заболеваний, протекающих под маской собственно пневмонии, чрезвычайно разнообразен (см. рис. 7), поэтому в случаях медленно разрешающейся/неразрешающейся ВП поиск альтернативного заболевания приобретает порой решающее значение [69]. В целом более чем у 20% больных с синдромом затяжной пневмонии устанавливается альтернативный диагноз [3].

#### ***Инфильтративный туберкулез***

Весьма важным в процессе дифференциальной диагностики является разграничение затяжной пневмонии и инфильтративного туберкулеза легких (табл. 8). В этом контексте и сегодня весьма актуально звучат слова известного интерниста Роберта

Хэглина: «Надо поставить за правило – каждый процесс считать туберкулезным до тех пор, пока не будет совершенно точно выявлена принадлежность его к другой группе заболеваний» [71].

**Таблица 8. Наиболее типичные признаки инфильтративного туберкулеза легких и внебольничной пневмонии [72]**

<b>Признак</b>	<b>Инфильтративный туберкулез</b>	<b>Внебольничная пневмония</b>
Анамнез	Контакт с больным туберкулезом, туберкулез в анамнезе	Переохлаждение
Начало заболевания	Подострое, реже острое	Чаще острое
Интоксикация	Умеренно выраженная	Выраженная
Температура тела	Субфебрильная, реже фебрильная интермиттирующего характера	Фебрильная постоянного характера
Клинические симптомы	Неинтенсивный кашель с мокротой слизисто-гнойного характера	Интенсивный кашель с гнойной мокротой
Данные физического обследования	Незвучные мелкопузырчатые хрипы. Несоответствие аускультативной симптоматики обширности поражения легочной ткани	Крепитация. Звучные мелкопузырчатые хрипы
Рентгенологические признаки	Сегментарное/полисегментарное затемнение негомогенного характера преимущественно в 1–2-м и 6-м сегментах. Кальцинаты в зоне поражения или корнях легких	Сегментарное/полисегментарное затемнение гомогенного характера преимущественно в нижних долях легких
Микробиологическая диагностика	Кислотоустойчивые микобактерии	Грамположительные и реже грамотрицательные бактерии
Лабораторные исследования	Умеренные лейкоцитоз и СОЭ, нередко лимфопения, моноцитоз	Выраженный лейкоцитоз со сдвигом в сторону юных форм
Ответ на лечение	Отсутствует	Положительная динамика клинико-рентгенологических симптомов

Основой диагностики туберкулеза является обнаружение кислотоустойчивых микобактерий при световой/люминесцентной микроскопии в мазках мокроты (материала, полученного при фиброbronхоскопии), окрашенных по Ziehl-Neelson. При этом должно исследоваться не менее трех проб мокроты в течение трех последовательных дней и просматриваться не менее 100 полей зрения.

В настоящее время основным методом диагностики туберкулеза является ПЦР, которая позволяет выявить специфическую ДНК микобактерий в биологическом материале. Традиционная микробиологическая диагностика (посев мокроты) позволяет выделить культуру микобактерий через 21–90 дней.

Определенное значение имеет туберкулиновая диагностика и диаскин-тест – отсутствие реакции свидетельствует в пользу нетуберкулезного поражения легких. Напротив, гиперергическая реакция (размер папулы 21 мм и более) позволяет предположить инфицирование микобактериями. Положительная реакция при размере папулы от 5 до 20 мм не является диагностической, так как может быть обусловлена специфической сенсibilизацией к туберкулину как в результате инфицирования, так и вакцинации/ревакцинации БЦЖ.

В системе комплексной диагностики туберкулеза используются также методы определения антител и антигенов микобактерий (иммуоферментный анализ), однако их диагностическая ценность невысока ввиду ограниченной чувствительности и специфичности.

В последние годы в качестве дополнительной диагностики применяется квантифероновый тест, который основан на определении гамма-интерферона, высвобождаемого сенсibilизированными Т-клетками, стимулированными *in vitro* специфическими протеинами микобактерий туберкулеза.

### *Новообразования*

Чрезвычайно важным в период обследования больного с медленно разрешающейся/неразрешающейся ВП является исключение злокачественного новообразования. Эндобронхиальная опухоль может полностью или частично обтурировать дыхательные пути, приводя к развитию постобструктивной пневмонии. При этом рентгенологические признаки ателектаза

могут отсутствовать, поскольку респираторные отделы оказываются заполненными воспалительным экссудатом.

Некоторые типы рака легкого могут манифестировать легочными инфильтратами с формированием очаговых или массивных очагово-сливных затенений на рентгенограмме. Это наиболее характерно для бронхиолоальвеолярного рака (БАР). В каждом третьем случае БАР визуализируется лобарное уплотнение легочной ткани, причем присутствующая в части случаев воздушная бронхограмма усиливает убежденность в диагнозе пневмонии. При фибробронхоскопии эндобронхиальный рост опухолевых масс отсутствует. Для БАР характерным клиническим признаком является выделение больным большого количества пенистой мокроты белого цвета.

Лимфома также может манифестировать преимущественно внутригрудной локализацией процесса. Так, например, поражение легочной ткани наблюдается при лимфогранулематозе примерно в 10% случаев (реже при неходжкинской лимфоме). Важно при этом подчеркнуть, что практически всегда паренхиматозный процесс соседствует с внутригрудной лимфаденопатией.

В редких случаях причиной медленного обратного развития очагово-инфильтративных изменений в легких могут оказаться и доброкачественные новообразования, например аденома бронха.

В случаях медленного обратного развития пневмонии у курильщиков в возрасте старше 40 лет и больных из других групп риска развития рака легкого необходимо проведение фибробронхоскопии и КТ органов грудной клетки.

### *Тромбоэмболия легочной артерии и инфаркт легкого*

У больных с известными факторами риска глубокого венозного тромбоза (недавнее хирургическое вмешательство, травма, застойная сердечная недостаточность, ожирение, варикозная болезнь, длительный постельный режим, злокачественное новообразование, гиперглобулинемия, повторные эпизоды или семейный анамнез тромбоза/эмболии и др.) и развитием очагово-инфильтративных изменений в легких необходимо исключать ТЭЛА, осложненную инфарктом легкого. В ряду характерных рентгенологических признаков ТЭЛА следует указать очаговую инфильтрацию, представленную сегментарными/полисегментарными гомогенными зате-



нениями, прилежащими к диафрагме или костальной плевре, а вершиной обращенными к корню (признак Hampton). Данная рентгенологическая находка обнаруживается в сроки от 12 часов до нескольких дней после эмболического эпизода.

Вероятность ТЭЛА оказывается весьма высокой у больных с факторами риска венозного тромбоза, одышкой, тахипноэ, плевральными болями, не находящими другого объяснения.

Особое значение в диагностике ТЭЛА имеют определение уровня D-димера плазмы крови, визуализация «причинного» тромба в глубоких венах нижних конечностей (импедансная плетизмография, дуплексная ультразвуковая диагностика), перфузионная сцинтиграфия легких, КТ высокого разрешения с контрастированием и в отдельных случаях ангиопульмонография [73].

### *Иммунопатологические заболевания*

Поражение легких характерно для васкулитов, поражающих сосуды мелкого и среднего калибра: гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит, узелковый полиартериит, синдром Чарджа–Стросса и др. [74, 75]. В подавляющем числе случаев при васкулитах не наблюдается изолированного поражения легочной ткани, а в патологический процесс вовлекаются другие органы и системы (табл. 9).

**Таблица 9. Клинические проявления и их выраженность при системных васкулитах [49]**

<b>Признак</b>	<b>Гранулематоз Вегенера</b>	<b>Синдром Чарджа–Стросса</b>	<b>Микроскопический полиангиит</b>	<b>Узелковый полиартериит</b>
Бронхиальная астма	-	+++	-	-
Ринит/синусит	+++	++	+	+
Кожная сыпь	+	++	+	+
Протеинурия/гематурия	+++	+	+++	++
Моно-/полиневриты	+	++	+	+
Сердечная недостаточность/перикардит	+	++	+	+
Эозинофилия крови	-	+++	-	-
Артериальная гипертензия	+	+	-	++
ANCA	c-ANCA	p-ANCA	или c-ANCA, или p-ANCA	p-ANCA

Так, например, в ряду дебютных признаков гранулематоза Вегенера наряду с множественными (иногда транзиторными) легочными инфильтратами фигурируют поражения верхних дыхательных путей и почек. В каждом третьем случае рентгенологически визуализируются сегментарные или лобарные инфильтративные изменения. Поражения легких при гранулематозе Вегенера (чаще узловые затенения, реже фокусная или массивная инфильтрация, плевральный выпот, ателектазы, альвеолярные геморрагии) встречаются в 70–85% случаев и могут ошибочно расцениваться как пневмония, особенно у лихорадящих больных. Однако наличие внелегочных проявлений заболевания диктует пересмотр диагностической и лечебной тактики. В 2/3 случаев при гранулематозе Вегенера развивается гломерулонефрит. Кроме того, в патологический процесс вовлекаются верхние дыхательные пути (хронический синусит, средний отит), центральная или периферическая нервная система (20–34% случаев), кожа (40–50%), суставы (60%).

Реже в круг дифференциально-диагностического поиска при синдроме затяжной пневмонии включаются и другие системные васкулиты: синдром Чарджа–Стросса (некротизирующий гранулематозный васкулит, для которого обязательно присутствие аллергического ринита, бронхиальной астмы, гиперэозинофилии периферической крови); микроскопический полиангиит (при котором в отличие от узелкового периартериита нередко описывается многофокусная альвеолярная инфильтрация и, напротив, практически не встречается полиневрит); синдром Гудпасчера (своеобразная комбинация легочных геморрагий и гломерулонефрита с образованием антител к базальной мембране клубочков почек и альвеол) и др.

Диагноз васкулита с установлением того или иного клинико-морфологического варианта основывается на тщательном гистологическом исследовании биоптатов пораженных органов. Очевидно, что обнаруживаемые патоморфологические изменения не являются строго специфичными, но с учетом характера клинического течения заболевания в большинстве случаев удается установить конкретный нозологический диагноз.

В числе прочих методов диагностики васкулитов стоит упомянуть обнаружение антител к цитоплазме нейтрофилов – ANCA<sup>12</sup>. У большинства больных с гранулематозом Вегенера присутствуют с-ANCA, при синдроме Чарджа–Стросса (в 70% случаев) и при узелковом полиартериите обнаруживают р-ANCA, у пациентов с микроскопическим полиангиитом возможно выделение либо с-ANCA, либо р-ANCA [75]. В ряде случаев диагностируют ANCA-негативные васкулиты, что может потребовать гистологического исследования биоптатов пораженных органов.

В числе возможных легочных и плевральных поражений *при системной красной волчанке* фигурируют плеврит с выпотом или без такового, интерстициальный пневмонит, диафрагмальная миопатия (миозит), базальные дисковидные (субсегментарные) ателектазы, острый волчаночный пневмонит (на почве легочного васкулита) и др. Объективно в круг дифференциально-диагностического поиска при синдроме затяжной пневмонии может быть включен волчаночный пневмонит, наблюдаемый в 1–4% случаев и манифестирующий кашлем, одышкой, болями в груди, лихорадкой. Преимущественная распространенность заболевания среди женщин (10:1), молодой возраст пациентов, прогрессирующий характер течения и полиорганность поражения (кожный, костно-мышечный, суставной, почечный, неврологический, гематологический и другие синдромы), обнаружение антинуклеарных антител и антител к ДНК, LE-клеток позволяют правильно оценить конкретную клиническую ситуацию [60, 76].

Среди наиболее частых причин *аллергического (гиперчувствительного) васкулита* выделяют применение пенициллина (реже других бета-лактамовых антибиотиков), сульфаниламидов, тиюрацила, аллопуринола и пр. Наиболее типичный признак – геморрагическая сыпь, однако в ряде случаев наблюдаются легочные инфильтраты, появление которых

---

<sup>12</sup> Антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела (ANCA) – класс антител, направленных против антигенов цитоплазмы полиморфонуклеарных нейтрофилов, главным образом против протеиназы 3 и миелопероксидазы. Различают два типа ANCA: цитоплазматические с-ANCA (антитела к протеиназе 3) и перинуклеарные антитела р-ANCA (антитела к миелопероксидазе). Кроме диагностического значения ANCA являются маркерами активности процесса, позволяющими оценивать эффективность проводимой терапии.

на фоне антибиотикотерапии симулирует прогрессирование процесса и ведет к неправильной тактике ведения больного. Диагноз подтверждают данными биопсии участков кожи, где выявляют признаки васкулита мелких сосудов. Важнейшим фактором риска развития гиперчувствительного васкулита является аллергическая реакция на лекарственные средства в анамнезе.

*Облитерирующий бронхолит с организующейся пневмонией* характеризуется наблюдаемыми в течение нескольких недель кашлем, лихорадкой, одышкой, слабостью, многофокусной альвеолярной инфильтрацией. Патогенез заболевания не ясен. Нередко его развитие наблюдается на фоне переносимой «вирусной пневмонии», ревматоидного артрита, приема лекарственных препаратов (амиодарон, пенициллины, цитостатики, сульфаниламиды) и др. Диагностика организующейся пневмонии чрезвычайно важна, поскольку большинство больных хорошо отвечают на терапию системными глюкокортикоидами. Гистологически заболевание проявляется наличием гранулематозных пробок в просвете дистальных бронхов, распространяющихся внутрь альвеолярных ходов и альвеол (тельца Masson). Для постановки диагноза нередко приходится прибегать к торакоскопической биопсии легкого, поскольку материал, получаемый при трансбронхиальной биопсии, часто не содержит всех элементов поражения, учет которых предполагает постановку диагноза [77].

*Идиопатический легочный фиброз* в типичных случаях развивается в возрасте 60–70 лет и характеризуется постепенным (более шести месяцев) началом. Рентгенологическая картина характеризуется наличием двусторонних диффузных ретикулярных затемнений, преимущественно в нижних отделах легких. При КТ характерными признаками являются изменения по типу «матового стекла», кистозные просветления, «сотовое» легкое. Летальность составляет порядка 50% в течение пяти лет.

В основе *аллергического бронхолегочного аспергиллеза* (АБЛА) лежит сенсibilизация организма к грибам рода *Aspergillus* с развитием патоиммунной альтерации различных структур бронхолегочной системы, что обуславливает своеобразие и полиморфизм клинического течения заболевания.

Рентгенография органов дыхания – метод, с которого в большинстве случаев начинается сложный путь диагностики АБЛА. Наиболее распространены гомогенные затенения, занимающие часть или всю долю легкого, округлые уплотнения, располагающиеся перибронхиально. Среди диагностических критериев АБЛА выделяют «большие» и «малые» признаки. К «большим» признакам относят бронхоспастический синдром (синдром бронхиальной астмы), транзиторные легочные инфильтраты, центральные (проксимальные) бронхоэктазы, эозинофилию периферической крови, значительное повышение уровня общего сывороточного IgE, обнаружение преципитирующих антител к *A. fumigatus*, кожную гиперчувствительность немедленного типа к антигенам *Aspergillus*. В числе «малых» признаков фигурируют обнаружение мицелия *Aspergillus* в мокроте, отхождение пробок и слепков бронхов золотисто-коричневого цвета, поздняя кожная реакция с антигенами грибов (феномен Артюса) [78].

*Хроническая эозинофильная пневмония* (синдром Carrington) – идиопатическое заболевание, развивающееся преимущественно в среднем возрасте, в два раза чаще у женщин. Примерно в половине случаев у пациентов имеются признаки атопии, в том числе бронхиальная астма. Симптомы заболевания: лихорадка, кашель, одышка, свистящее дыхание, ночные поты, снижение массы тела – могут наблюдаться в течение недель и месяцев, прежде чем будет заподозрен правильный диагноз. Эозинофилия периферической крови встречается у абсолютного большинства больных. Рентгенологическая картина представлена, как правило, билатеральной, пятнистой несегментарной альвеолярной инфильтрацией, располагающейся преимущественно в периферических и базальных отделах легких. Реже могут встречаться двусторонние или односторонние лобарные инфильтраты. КТ с большей чувствительностью обнаруживает те же признаки, а также возможную внутригрудную лимфаденопатию. Характерным для хронической эозинофильной пневмонии является быстрый ответ при назначении системных глюкокортикоидов – регресс клинических симптомов наступает уже через один-два дня, рентгенологических – через 7–10 дней [79].

### *Саркоидоз*

В типичных случаях диагностика саркоидоза (внутригрудная лимфаденопатия с минимальными клиническими проявлениями или отсутствием таковых) не представляет серьезных затруднений. Однако легочные проявления саркоидоза могут симулировать широкий спектр заболеваний, включая синдром затяжной пневмонии. При этом особые проблемы возникают в случаях массивных тенеобразований, нередко перекрывающих корни легких, маскирующих возможное увеличение внутригрудных лимфатических узлов, что заставляет проводить дифференциальный диагноз в том числе и с пневмонией, особенно у лихорадящих больных.

Основным методом диагностики саркоидоза является фибробронхоскопия с трансбронхиальной биопсией, позволяющая получить необходимый материал для последующего гистологического исследования. В тех случаях, когда результаты этого исследования оказываются недостаточно информативными (~20% случаев), приходится прибегать к помощи медиастиноскопии или торакоскопической биопсии легкого [80].

### *Альвеолярный протеиноз*

Легочный альвеолярный протеиноз встречается крайне редко, преимущественно у мужчин, и характеризуется диффузным накоплением в просвете альвеол гранулярного PAS-положительного протеин-липидного материала с большим содержанием эозинофилов [64]. Клинически легочный альвеолярный протеиноз проявляется одышкой, малопродуктивным кашлем, снижением массы тела, лихорадкой и выраженной гипоксемией. При рентгенографии органов грудной клетки выявляют диффузную нодулярную инфильтрацию легочной ткани. Некоторое значение в диагностике заболевания имеет обнаружение в жидкости БАЛ «нагруженных» липидами макрофагов, окончательный диагноз основывается на результатах биопсии легкого.

### *Аспирация инородного тела*

Оккультная аспирация кусочков пищи или других инородных тел с попаданием их в крупные бронхи – еще одна из при-

чин медленно разрешающейся пневмонии. Чаще подобный механизм следует подозревать у пациентов с нарушенным кашлевым рефлексом или у лиц, подвергшихся интоксикации. Необходимо заметить, что далеко не все инородные тела являются рентгенопозитивными. В этой связи при малейшем подозрении на аспирацию следует незамедлительно выполнить фибробронхоскопию.

### *Лекарственная пневмопатия*

В редких случаях среди причин медленно разрешающейся пневмонии могут быть и токсические реакции на прием медикаментов. Лекарственные пневмопатии, связанные с приемом цитостатиков (блеомицин, метотрексат), обычно манифестируют диффузными интерстициальными изменениями и не создают особых проблем в дифференциальной диагностике у больных с синдромом затяжной пневмонии. Напротив, при приеме амиодарона наряду с интерстициальными (ретикулонодулярными) изменениями могут обнаруживаться и локализованные легочные инфильтраты. Отчетливый регресс инфильтративных изменений в легких на фоне отмены препарата и назначения системных глюкокортикоидов убеждает в правильности высказанного предположения.

### **Тактика ведения пациентов с синдромом затяжной пневмонии**

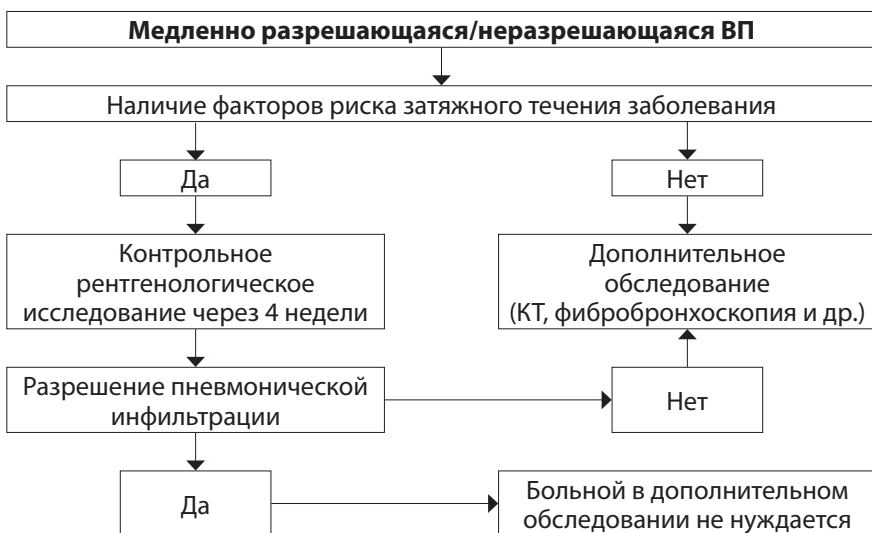
В первую очередь следует учесть возможные факторы риска медленного рентгенологического выздоровления:

- возраст старше 55 лет;
- алкоголизм, курение;
- наличие сопутствующих заболеваний внутренних органов (ХОБЛ, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность, злокачественные новообразования, сахарный диабет и др.);
- тяжелое течение ВП;
- мультилобарная инфильтрация;
- наличие осложнений ВП (плевральный выпот, эмпиема плевры, абсцесс легкого);
- вторичная бактериемия;

- высоковирулентные возбудители (*L. pneumophila*, *S. aureus*, грамотрицательные энтеробактерии);
- лекарственно-устойчивые штаммы возбудителей.

В тех случаях, когда у пациента присутствуют факторы риска медленного разрешения пневмонии, но при этом наблюдается отчетливое клиническое улучшение, целесообразна выжидательная тактика с проведением контрольного рентгенологического исследования органов грудной клетки спустя четыре недели.

Напротив, при отсутствии известных факторов затяжного течения заболевания показано дополнительное обследование – в ряду первоочередных диагностических мероприятий следует провести КТ органов грудной клетки и фибробронхоскопию с комплексом бактериологических и цитологических исследований (рис. 12).



**Рис. 12. Схема обследования пациента с медленно разрешающейся/неразрешающейся внебольничной пневмонией [81]**



## Приложение 1

### Клинические показания для развернутого диагностического обследования больных внебольничной пневмонией [8]

Показания	Посев крови	Посев мокроты	Определение антигена <i>S. pneumoniae</i> в моче	Определение антигена <i>L. pneumophila</i> в моче	Другие
Направление в ОРИТ	×	×	×	×	Исследование эндотрахеального аспирата, жидкости БАЛ
Неэффективность стартовой антибиотикотерапии		×	×	×	
Деструкция легочной ткани	×	×			Посев на грибы, микобактерии туберкулеза
Лейкопения	×			×	
Алкоголизм	×	×	×	×	
Хронические тяжелые заболевания печени	×			×	
Тяжелые обструктивные/структурные заболевания легких		×			
Аспления (анатомическая или функциональная)	×			×	
Недавние поездки (в течение предшествующих двух недель)			×	×	×
Положительный результат теста на антигены <i>L. pneumophila</i> в моче		×	-		
Положительный результат теста на антигены <i>S. pneumoniae</i> в моче	×	×		-	
Плевральный выпот	×	×	×	×	Торакцентез и посев плевральной жидкости

## Приложение 2

### Эмпирическая антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у амбулаторных пациентов

Группа	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора	Альтернатива
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний <sup>1</sup> , не принимавших за последние 3 месяца АМП ≥ 2 дней и не имеющих других факторов риска <sup>2</sup>	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> Респираторные вирусы	Амоксициллин внутри	Макролид внутри <sup>3</sup>
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями <sup>1</sup> и/или принимавших за последние 3 месяца АМП ≥ 2 дней и/или имеющих другие факторы риска <sup>2</sup>	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacterales</i> Респираторные вирусы	ИЗП (амоксициллин/ клавуланат, амоксициллин/ сульбактам, ампициллин/ сульбактам) внутри	РХ (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) внутри ИЛИ Цефдиторен внутри

Примечание. АМП – антимикробный препарат, ИЗП – ингибиторозащищенный аминопенициллин, РХ – «респираторный» хинолон.

<sup>1</sup> ХОБЛ, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь печени, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение.

<sup>2</sup> К факторам риска инфицирования редкими и/или полирезистентными возбудителями относят пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитализаций по любому поводу в течение ≥ 2 суток в предшествующие 90 дней, в/в инфузионную терапию, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней.

<sup>3</sup> В районах с высоким (> 25%) уровнем устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам (определяется по эритромицину) следует рассмотреть возможность применения РХ. Следует отдавать предпочтение наиболее изученным при ВП макролидам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (азитромицин, кларитромицин); при известной или предполагаемой микоплазменной этиологии в районах с высоким (> 25%) уровнем устойчивости *M. pneumoniae* к макролидам следует рассмотреть возможность применения РХ или доксицилина.

## Приложение 3

### Антибактериальная терапия нетяжелой внебольничной пневмонии в стационаре

Группа	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора	Альтернатива
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний <sup>1</sup> , не принимавших за последние 3 месяца АМП $\geq$ 2 дней и не имеющих других факторов риска <sup>2</sup>	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> Респираторные вирусы	Ампициллин в/в, в/м Ингибиторозащищенный аминопенициллин* в/в, в/м	Левифлоксацин, моксифлоксацин в/в
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями <sup>1</sup> и/или принимавших за последние 3 месяца АМП $\geq$ 2 дней и/или имеющих другие факторы риска <sup>2</sup>	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacterales</i> Респираторные вирусы	Ингибиторозащищенный аминопенициллин* в/в, в/м	

\* Амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам.

<sup>1</sup> ХОБЛ, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь печени, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение.

<sup>2</sup> К факторам риска инфицирования редкими и/или полирезистентными возбудителями относят пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитализаций по любому поводу в течение  $\geq$  2 суток в предшествующие 90 дней, в/в инфузионную терапию, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней.

<sup>3</sup> Предпочтителен при высокой распространенности ПРП в регионе или наличии индивидуальных факторов риска инфицирования ПРП.

<sup>4</sup> Использовать по ограниченным показаниям – пациенты из учреждений длительного ухода, наличие факторов риска аспирации, пожилой и старческий возраст с множественной сопутствующей патологией.

## Приложение 4

### Рекомендации по эмпирической антимикробной терапии тяжелой внебольничной пневмонии

<b>1. Пациенты без факторов риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i><sup>1</sup> и аспирации</b>
Цефтриаксон, цефотаксим, цефтаролин, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, эртапенем в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или Моксифлоксацин, левофлоксацин в/в + цефтриаксон, цефотаксим в/в При микробиологических и клинико-рентгенологических указаниях на ПРП, <i>S. aureus</i> Левофлоксацин, моксифлоксацин в/в + линезолид в/в (ванкомицин в/в)
<b>2. Пациенты с факторами риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i><sup>1</sup></b>
Пиперациллин/тазобактам, меропенем, имипенем в/в + ципрофлоксацин или левофлоксацин в/в <sup>2</sup> или Пиперациллин/тазобактам, меропенем, имипенем/циластатин в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или моксифлоксацин или левофлоксацин в/в ± аминогликозид второго-третьего поколения <sup>3</sup> в/в
<b>3. Пациенты с подтвержденной/предполагаемой аспирацией</b>
Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, эртапенем, меропенем, имипенем/циластатин в/в или Цефтриаксон, цефотаксим в/в + клиндамицин или метронидазол в/в При наличии показаний всем пациентам дополнительно к антибактериальной терапии могут назначаться осельтамивир <sup>4</sup> внутрь или занамивир ингаляционно (см. комментарии в тексте)

<sup>1</sup> Длительная терапия системными ГКС в фармакодинамических дозах, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, недавний прием системных антибактериальных препаратов.

<sup>2</sup> Левофлоксацин назначается в дозе 500 мг 2 раза в сутки.

<sup>3</sup> Могут использоваться гентамицин, амикацин, тобрамицин; выбор препарата зависит от региональных/локальных данных чувствительности *P. aeruginosa*.

<sup>4</sup> У пациентов, нуждающихся в ИВЛ, при наличии бронхообструктивных заболеваний предпочтение следует отдавать осельтамивиру.

## Приложение 5

### Рекомендации по этиотропной антибактериальной терапии внебольничной пневмонии

Возбудитель	Препараты выбора	Альтернативные препараты
<i>S. pneumoniae</i> пенициллин-чувствительные штаммы	Амоксициллин Ампициллин	ЦС: <ul style="list-style-type: none"> <li>• цефотаксим</li> <li>• цефтаролин</li> <li>• цефтриаксон</li> <li>• цефдиторен</li> </ul> РХ: <ul style="list-style-type: none"> <li>• левофлоксацин</li> <li>• моксифлоксацин</li> <li>• гемифлоксацин</li> </ul>
<i>S. pneumoniae</i> пенициллино-резистентные штаммы	Амоксициллин в высокой дозе <sup>1</sup> ЦС: <ul style="list-style-type: none"> <li>• цефотаксим</li> <li>• цефтаролин</li> <li>• цефтриаксон</li> <li>• цефдиторен</li> </ul> РХ: <ul style="list-style-type: none"> <li>• моксифлоксацин</li> <li>• левофлоксацин</li> <li>• гемифлоксацин</li> </ul>	Ванкомицин Линезолид
<i>S. pneumoniae, S. psittaci</i>	Доксициклин	РХ: <ul style="list-style-type: none"> <li>• левофлоксацин</li> <li>• моксифлоксацин</li> <li>• гемифлоксацин</li> </ul>
<i>M. pneumoniae</i>	Макролиды	РХ: <ul style="list-style-type: none"> <li>• левофлоксацин</li> <li>• моксифлоксацин</li> <li>• гемифлоксацин</li> </ul> Доксициклин
<i>H. influenzae</i>	ИЗП: <ul style="list-style-type: none"> <li>• амоксициллин/клавуланат</li> <li>• ампициллин/сульбактам</li> <li>• амоксициллин/сульбактам</li> </ul> ЦС: <ul style="list-style-type: none"> <li>• цефепим</li> <li>• цефотаксим</li> <li>• цефтаролин</li> <li>• цефтриаксон</li> <li>• цефдиторен</li> </ul> РХ: <ul style="list-style-type: none"> <li>• левофлоксацин</li> <li>• моксифлоксацин</li> <li>• гемифлоксацин</li> </ul>	Карбапенемы: <ul style="list-style-type: none"> <li>• эртапенем</li> </ul>

<i>S. aureus</i> метициллин-чувствительные штаммы	Оксациллин Цефазолин ИЗП: • амоксициллин/клавуланат • ампициллин/сульбактам	РХ: • левофлоксацин • моксифлоксацин • гемифлоксацин Линезолид
<i>S. aureus</i> метициллино-резистентные штаммы	Линезолид	Ванкомицин Цефтаролин <sup>2</sup>
<i>Legionella</i> spp.	Линезолид	Ванкомицин Цефтаролин <sup>2</sup>
<i>Enterobacterales</i> (БЛРС-)	Левофлоксацин ± рифампицин Азитромицин ± рифампицин	Доксициклин ± рифампицин
<i>Enterobacterales</i> (БЛРС-)	ЦС: • цефепим • цефотаксим • цефтаролин • цефтриаксон	Карбапенемы: • имипенем • меропенем • эртапенем Фторхинолоны <sup>3</sup> : • левофлоксацин • моксифлоксацин • цiproфлоксацин ИЗПЗ: • амоксициллин/клавуланат • ампициллин/сульбактам • амоксициллин/сульбактам
<i>Enterobacterales</i> (БЛРС+)	Карбапенемы: • имипенем • меропенем • эртапенем	Пиперациллин/тазобактам
<i>P. aeruginosa</i>	Карбапенемы <sup>3</sup> : • имипенем • меропенем ЦСЗ: • цефепим • цефтазидим Пиперациллин/тазобактам <sup>3</sup> Цiproфлоксацин <sup>3</sup> ± аминогликозиды <sup>3</sup> : • амикацин • гентамицин • тобрамицин	
<i>C. burnetii</i>	Доксициклин	РХ: • левофлоксацин • моксифлоксацин • гемифлоксацин

Примечание. ИЗП – ингибиторозащищенные пенициллины, РХ – «респираторные» хинолоны, ЦС – цефалоспорины.

<sup>1</sup> Только при нетяжелой ВП и возможности перорального приема антибактериальных препаратов.

<sup>2</sup> По данному показанию препарат не зарегистрирован.

<sup>3</sup> Только при подтвержденной чувствительности возбудителя.

## Приложение 6

*Схемы антимикробной терапии нозокомиальной пневмонии, вызванной внутрибольничными штаммами микроорганизмов, обладающими множественной устойчивостью к антибиотикам [139] Инфекции, вызванные грамположительными микроорганизмами, MRSA*

<b>МНН</b>	<b>Описание схемы</b>	<b>Условия применения и примечания</b>
Ванкомицин	1,0 г 2 р/сут в/в в течение 1 часа	При МПК ванкомицина $\leq 1$ мг/л стандартный режим дозирования. При МПК ванкомицина $\geq 1$ мг/л увеличение дозы по решению врачебной комиссии: нагрузочная доза 25–30 мг/кг, затем 15–20 мг/кг с интервалом 8–12 часов. Примечание: оптимальным способом выбора режима дозирования ванкомицина является его коррекция на основании терапевтического лекарственного мониторинга. Низкая активность в отношении MSSA
Линезолид	600 мг 2 р/сут в/в	Применение при бактериемии, инфекционном эндокардите не оптимально
Цефтаролина фосамил	600 мг 2 р/сут в/в в течение 1 часа	В случае тяжелого течения инфекции (сепсис, септический шок) доза может быть увеличена до 600 мг 3 р/сут
Телаванцин	10 мг/кг 1 р/сут в/в в течение 1 часа	
Тигециклин	Первая нагрузочная доза 100 мг в/в в течение 1 часа, затем по 50 мг 2 р/сут в/в в течение 1 часа	Да

**Инфекции, вызванные грамотрицательными микроорганизмами**  
**Инфекции, вызванные карбапенем-резистентными штаммами**  
***Enterobacterales* (*Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.* и др.)**

МНН	Описание схемы	Условия применения и примечания
<i>Базовые препараты</i>		
Цефтазидим/ авибактам	По 2,5 г 3 р/сут в/в в виде инфузии объемом 100 мл с постоянной скоростью в течение 120 минут	При инфекциях, вызванных <i>Enterobacterales</i> , продуцирующими карбапенемазы групп КРС и/или ОХА-48. При отсутствии сочетанной продукции карбапенемаз группы металло-бета-лактамаз (MBL) возможна монотерапия, в случае сочетанной продукции КРС и/или ОХА-48 + MBL показана комбинированная терапия
Цефтолозан/ тазобактам	По 1,5 г в/в 3 р/сут в/в в течение 120 минут	При инфекциях, вызванных карбапенем-резистентными штаммами <i>Enterobacterales</i> с подтвержденной чувствительностью к цефтолозану/тазобактаму, при отсутствии продукции карбапенемаз, подтвержденной культуральными или ПЦР-методами, может быть использован в качестве монотерапии. Примечание: при лечении нозокомиальной пневмонии в дозировке 3 г 3 р/сут каждые 8 часов в/в
Тигециклин	Первая нагрузочная доза 100 мг в/в в течение 1 часа, затем по 50 мг 2 р/сут в/в в течение 1 часа	При инфекциях, вызванных <i>Enterobacterales</i> , продуцирующими сериновые карбапенемазы и/или MBL, в комбинированном режиме, в том числе с карбапенемами. Примечание: в случае тяжелого течения инфекции (сепсис, септический шок) возможно применение высоких доз по решению врачебной комиссии: первая нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг 2 р/сут



Меропенем	2 г в/в инфузия в течение 3 часов 3 р/сут (в первые сутки непосредственно перед первой инфузией введение нагрузочной дозы 2 г в/в болюсно)	В случае отсутствия продукции карбапенемаз, подтвержденной культуральными или ПЦР-методами. Применение схемы возможно при инфекциях, вызванных <i>Enterobacterales</i> , при МПК к меропенему < 32 мг/л. Примечание: превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением врачебной комиссии
Дорипенем	По 1 г в течение 4 часов 3 р/сут в/в (в первые сутки непосредственно перед первой инфузией введение нагрузочной дозы 1 г в/в болюсно)	В случае отсутствия продукции карбапенемаз, подтвержденной культуральными или ПЦР-методами. Применение схемы возможно при инфекциях, вызванных <i>Enterobacterales</i> , при МПК к меропенему < 32 мг/л. Примечание: превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением врачебной комиссии
Имипенем/циластатин	По 1 г (в пересчете на имипенем) 4 р/сут в/в	При инфекциях, вызванных <i>Enterobacterales</i> с чувствительностью к имипенему/циластатину при увеличенной экспозиции
Азтреонам	По 2,0 г 3–4 р/сут в/в	При инфекциях, вызванных <i>Enterobacterales</i> , продуцирующими MBL
Полимиксин В	2,5 мг/кг/сут в/в, доза делится на два введения	
Амикацин	20–30 мг/кг 1 р/сут в/в в течение 30 минут	Примечание: учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению врачебной комиссии

Фосфомицин	4 г в/в инфузия в течение 1 часа 4 р/сут	Примечание: в случае тяжелого течения инфекции (сепсис, септический шок) возможно применение высоких доз по решению врачебной комиссии: 6 г в/в инфузия в течение 1 часа 4 р/сут под контролем Na крови (с осторожностью у пациентов с сердечной недостаточностью)
Эртапенем	1 г 1 р/сут в/в	Может быть добавлен к меропенему при инфекциях, вызванных <i>Enterobacterales</i> , продуцирующими карбапенемазы группы KPC

**Инфекции, вызванные карбапенем-резистентной (CPR) *P. aeruginosa* (в большинстве случаев схема терапии должна включать в себя комбинацию из двух и более антибиотиков)**

МНН	Описание схемы	Условия применения и примечания
<i>Базовые препараты</i>		
Цефтолозан/ тазобактам	По 1,5 г в/в 3 р/сут в течение 120 минут	При инфекции, вызванной CPR <i>P. aeruginosa</i> при отсутствии продукции карбапенемаз, подтвержденной культуральными или ПЦР-методами (вероятны другие механизмы антибиотикорезистентности). Может быть использован в качестве монотерапии при наличии чувствительности. Примечание: при лечении нозокомиальной пневмонии в дозировке 3 г 3 р/сут каждые 8 часов в/в
Цефтазидим/ авибактам	По 2,5 г в/в в виде инфузии объемом 100 мл с постоянной скоростью в течение 120 минут каждые 8 часов	При наличии чувствительности <i>in vitro</i> возможно проведение монотерапии
Меропенем	2 г в/в в течение 3 часов 3 р/сут (в первые сутки непосредственно перед первой инфузией введение нагрузочной дозы 2 г в/в болюсно)	При инфекциях, вызванных CPR <i>P. aeruginosa</i> с МПК к меропенему < 32 мг/л при отсутствии продукции карбапенемаз, подтвержденной культуральными или ПЦР-методами. Примечание: превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением врачебной комиссии

Дорипенем	1 г в течение 4 часов 3 р/сут в/в (в первые сутки непосредственно перед первой инфузией введение нагрузочной дозы 1 г в/в болюсно)	При инфекциях, вызванных CPR <i>P. aeruginosa</i> с МПК к меропенему < 32 мг/л при отсутствии продукции карбапенемаз, [подтвержденной культуральными или ПЦР-методами. Примечание: превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением врачебной комиссии
Имипенем/ циластатин	Имипенем/ циластатин 1 г (в пересчете на имипенем) 4 р/сут в/в	При инфекциях, вызванных <i>P. aeruginosa</i> с чувствительностью к имипенему/циластатину при увеличенной экспозиции
<i>Антибиотики для комбинации с базовыми препаратами</i>		
Фосфомицин	4 г 4 р/сут в/в инфузия в течение 1 часа	В случае тяжелого течения инфекции (сепсис, септический шок) возможно применение высоких доз по решению врачебной комиссии: 6 г в/в инфузия в течение 1 часа 4 р/сут под контролем Na крови (с осторожностью у пациентов с сердечной недостаточностью)
Полимиксин В	2,5 мг/кг/сут в/в, доза делится на два введения	
Азтреонам	2 г 6 р/сут в/в	При инфекциях, вызванных <i>P. aeruginosa</i> , продуцирующей карбапенемазы группы MBL. Примечание: учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению врачебной комиссии
Амикацин	20–30 мг/кг 1 р/сут в/в в течение 30 минут	Примечание: учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению врачебной комиссии

**Режимы терапии при инфекциях, вызванных штаммами CPR *Acinetobacter spp.***

<b>МНН</b>	<b>Описание схемы</b>	<b>Условия применения и примечания</b>
<i>Базовые препараты</i>		
Меропенем	По 2 г в/в в течение 3 часов 3 р/сут (в первые сутки непосредственно перед первой инфузией введение нагрузочной дозы 2 г в/в болюсно)	При инфекциях, вызванных CPR <i>Acinetobacter spp.</i> с МПК к меропенему < 32 мг/л в составе комбинированной терапии. Примечание: учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению врачебной комиссии
Дорипенем	По 1 г в течение 4 часов 3 р/сут в/в (в первые сутки непосредственно перед первой инфузией введение нагрузочной дозы 1 г в/в болюсно)	При инфекциях, вызванных CPR <i>Acinetobacter spp.</i> с МПК к меропенему < 32 мг/л в составе комбинированной терапии. Примечание: учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению врачебной комиссии
Имипенем/циластатин	По 1 г (в пересчете на имипенем) 4 р/сут в/в	При инфекциях, вызванных <i>Acinetobacter spp.</i> с чувствительностью к имипенему/циластатину при увеличенной экспозиции в составе комбинированной терапии
Тигециклин	Первая нагрузочная доза 100 мг в/в в течение 1 часа, затем по 50 мг 2 р/сут в/в в течение 1 часа	Может быть использован в комбинации, в том числе с карбапенемами. Примечание: в случае тяжелого течения инфекции (сепсис, септический шок) возможно применение высоких доз по решению врачебной комиссии: первая нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг 2 р/сут
Цефепим/сульбактам	По 2 г (по сульбактаму) 2 р/сут в/в	Только в составе комбинированной терапии
Ампициллин/сульбактам	По 1 г (по сульбактаму) 4 р/сут в/в	Только в составе комбинированной терапии

<i>Антибиотики для комбинации с базовыми препаратами</i>		
Полимиксин В	2,5 мг/кг/сут в/в, доза делится на два введения	
Ко-тримоксазол	160 мг (по триметоприму) 2 р/сут в/в в течение 1,5–2 часов	Примечание: в случае тяжелого течения инфекции (сепсис, септический шок) применение не оптимально
Тобрамицин	3–5 мг/кг 1 р/сут в/в	
Амикацин	20–30 мг/кг 1 р/сут в/в в течение 30 минут	Примечание: учитывая превышение дозировки, назначение производится по решению врачебной комиссии

## Приложение 7

*Основные схемы фармакологического лечения\* пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре*

<b>Форма заболевания</b>	<b>Возможные варианты схем лечения</b>
Среднетяжелые формы (вирус-ассоциированное поражение легких без дыхательной недостаточности, КТ 1-2)	Низкомолекулярные гепарины (лечебные дозы) Противовоспалительная терапия ГКС по показаниям (приложение 8) Симптоматическая терапия Витамин С 1 г в сутки
Среднетяжелые формы (поражение легких без дыхательной недостаточности) у пациентов старше 60 лет или пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями, а также при КТ 2-3	Низкомолекулярные гепарины (лечебные дозы) Противовоспалительная терапия ГКС по показаниям (приложение 8) Фавипиравир Витамин С 1 г в сутки Симптоматическая терапия
Тяжелые формы (вирусное поражение легких с развитием дыхательной недостаточности, ОРДС, сепсис, КТ 3-4)	Противовоспалительная терапия (тоцилизумаб, сарилумаб, ГКС (приложение 8)) Низкомолекулярные гепарины (лечебные дозы) Фавипиравир Симптоматическая терапия Антимикробная терапия при наличии показаний (ПКТ более 0,25 нг/мл)

\* Все препараты с назначением «вне инструкции» назначаются по решению врачебной комиссии, при подписанном информированном согласии пациента на лечение.

## Приложение 8

### Препараты упреждающей противовоспалительной терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19

Препарат	Механизм действия	Форма выпуска	Схема назначения
Тоцилизумаб	Препараты на основе моноклональных антител, ингибируют рецепторы ИЛ-6. При лечении COVID-19 предназначены для пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением (с ОРДС, тяжелым жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов)	Концентрат для приготовления раствора для инфузий	400 мг разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят в/в капельно в течение 60 минут, при недостаточном эффекте повторить через 12 часов. Однократно вводить не более 800 мг
Сарилумаб		Раствор в шприц-ручках	200 или 400 мг развести в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводить в/в капельно в течение 60 минут, при недостаточном эффекте повторить введение через 12 часов
Метилпреднизолон	ГКС обладают противовоспалительным, иммуносупрессивным, противошоковым действием	Раствор	250–1000 мг 1 р/сут в течение 2–3 суток
Дексаметазон		Раствор	12–20 мг 1 р/сут в течение 3–5 суток
Преднизолон		Раствор	120–240 мг 1 р/сут в течение 3–5 суток

Противовоспалительная терапия (ГКС) должна быть рассмотрена при сохраняющейся лихорадке выше 38–39 °С в течение 3–5 дней при наличии как минимум одного из следующих критериев:

- 1) появление признаков дыхательной недостаточности (снижение SpO<sub>2</sub> ниже 94% при дыхании атмосферным воздухом и др.);
- 2) массивное (более 50% объема легочной ткани) или быстро прогрессирующее поражение легких по результатам КТ;
- 3) повышение уровня СРБ выше 30 мг/л;
- 4) повышение уровня ИЛ-6 более 30 пк/мл.

## Литература

1. *Menendez R., Torres A., Zalacain R. et al.* Risk factors of treatment failure in community-acquired pneumonia: implications for disease outcome // *Thorax*. 2004. Vol. 59. P. 960–965.
2. *Barron et al.*, 2004. Personal communication.
3. *Arancibia F., Ewig S., Martinez J.A. et al.* Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 162. P. 154–160.
4. *Menendez R., Torres A., Rodriguez de Castro F. et al.* Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients // *Clin. Infect. Dis.* 2004. Vol. 39. P. 1783–1790.
5. *Ewig S., de Roux A., Bauer T. et al.* Validation of predictive rules and indices of severity for community-acquired pneumonia // *Thorax*. 2004. Vol. 59. P. 421–427.
6. *Roson B., Carratala J., Fernandez-Sabe N. et al.* Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia // *Arch. Intern. Med.* 2004. Vol. 164. P. 502–508.
7. *Niederman M.S., McCombs J.S., Unger A.N. et al.* The cost of treating community-acquired pneumonia // *Clin. Ther.* 1998. Vol. 20. P. 820–837.
8. *Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al.* Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults // <http://www.thoracic.org/sections/publications/statements/pages/mtpi/idsaats-cap.html>.
9. *Halm E.A., Fine M.J., Marrie T.J. et al.* Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines // *JAMA*. 1998. Vol. 279. P. 1452–1457.
10. *Daifuku R., Movahhed H., Fotheringham N. et al.* Time to resolution of morbidity: an endpoint for assessing the clinical cure of community-acquired pneumonia // *Respir. Med.* 1996. Vol. 90. P. 587–592.
11. *Metlay J., Atlas S., Borowsky L., Singer D.* Time course of symptom resolution in patients with community-acquired pneumonia // *Respiratory Medicine*. 1998. Vol. 92. P. 1137–1142.
12. *Kothe H., Bauer T., Marre R.* Outcome of community-acquired pneumonia: influence of age, residence status and antimicrobial treatment // *Eur. Respir. J.* 2008. Vol. 32. P. 139–146.
13. *Mittl R.L., Schwab R.J., Duchin J.S. et al.* Radiographic resolution of community-acquired pneumonia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994. Vol. 149. P. 630–635.



14. *Almirall J., Bolibar I., Vidal J. et al.* Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study // *Eur. Respir. J.* 2000. Vol. 15. P. 757–763.
15. *Monton C., Torres A., El-Ebiary M. et al.* Cytokine expression in severe pneumonia: a bronchoalveolar lavage study // *Crit. Care Med.* 1999. Vol. 27. P. 1745–1753.
16. *Kays M.B., Smith D.W., Wack M.E. et al.* Levofloxacin treatment failure in a patient with fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* pneumonia // *Pharmacotherapy.* 2002. Vol. 22. P. 395–399.
17. *Козлов С.Н., Рачина С.А., Домникова Н.П. и др.* Фармакоэпидемиологический анализ лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2000. Т. 2. № 3. С. 74–81.
18. *Рачина С.А., Зайцев А.А.* Фармакоэпидемиологические исследования антибактериальных препаратов при внебольничных инфекциях дыхательных путей // *Внебольничные инфекции дыхательных путей: диагностика и лечение. Руководство для врачей.* М.: М-Вести, 2008. С. 254–271.
19. *Карпов О.И.* Внебольничная пневмония // *Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология – практика приемлемых решений / под ред. В.Б. Герасимова, А.Л. Хохлова, О.И. Карпова.* М.: Медицина, 2005. С. 212–251.
20. *Drehobl M.A., De Salvo M.C., Lewis D.E., Breen J.D.* Single-dose azithromycin microspheres vs clarithromycin extended release for the treatment of mild-to-moderate community-acquired pneumonia in adults // *Chest.* 2005. Vol. 128. No. 4. P. 2230–2237.
21. *Agarwal G., Awasthi S., Kabra S.K. et al.; ISCAP Study Group.* Three day versus five day treatment with amoxicillin for non-severe pneumonia in young children: a multicentre randomised controlled trial // *Br. Med. J.* 2004. Vol. 328. No. 7443. P. 791.
22. *Pakistan Multicentre Amoxycillin Short Course Therapy (MASCOT) pneumonia study group.* Clinical efficacy of 3 days versus 5 days of oral amoxicillin for treatment of childhood pneumonia: a multicentre double-blind trial // *Lancet.* 2002. Vol. 360. No. 9336. P. 835–841.
23. *Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M. et al.* A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia // *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 336. P. 243–250.
24. *Lim W.S., van der Eerden M.M., Laing R. et al.* Defining community-acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study // *Thorax.* 2003. Vol. 58. P. 377–382.

25. *Houck P.M., Bratzler D.W., Nisa W. et al.* Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia // *Arch. Intern. Med.* 2004. Vol. 164. P. 637–644.
26. *Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др.* Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.: М-Вести, 2006.
27. *Sanial S., Smith P.R., Saha A.S. et al.* Initial microbiologic studies did not affect outcome in adults hospitalized with community-acquired pneumonia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. Vol. 160. P. 346–348.
28. *El Solh A.A., Pietrantonio C., Bhat A. et al.* Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003. Vol. 167. P. 1650–1654.
29. *Metersky M.L., Ma A., Bratzler D.W., Houck P.M.* Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Vol. 169. P. 342–347.
30. *Plouffe J.F., Breiman R.F., Fields B.S. et al.* Azithromycin in the treatment of *Legionella* pneumonia requiring hospitalization // *Clin. Infect. Dis.* 2003. Vol. 37. P. 1475–1480.
31. *Ortqvist A., Kalin M., Lejdebom L., Lundberg B.* Diagnostic fiberoptic bronchoscopy and protected brush culture in patients with community-acquired pneumonia // *Chest.* 1990. Vol. 97. P. 576–582.
32. *Waterer G.W., Somes G.W., Wunderink R.G.* Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia // *Arch. Intern. Med.* 2001. Vol. 161. P. 1837–1842.
33. *Martinez J.A., Horcajada J.P., Almela M. et al.* Addition of a macrolide to a b-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia // *Clin. Infect. Dis.* 2003. Vol. 36. P. 389–395.
34. *Lissner R., Struff W.G., Autenrieth I.B. et al.* Efficacy and potential clinical applications of Pentaglobin and IgM enriched immunoglobulin concentrate suitable for intravenous infusion // *Eur. J. Surg.* 1999. Vol. 584. P. 17–25.
35. *Nelson S., Farkas S., Fotheringham N. et al.* Filgrastim in the treatment of hospitalized patients of community-acquired pneumonia (CAP) [abstract] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. Vol. 153.
36. *Ely E.W., Laterre P.F., Angus D.C. et al.* Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis // *Crit. Care Med.* 2003. Vol. 31. P. 12–19.

37. *Feikin D.R., Schuchat A., Kolczak M. et al.* Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997 // *Am. J. Public Health.* 2000. Vol. 90. P. 223-229.
38. *Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П. и др.* Анализ антибактериальной терапии госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией в различных регионах РФ: уроки многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2009. № 1. С. 66-78.
39. *Lim W.S., van der Eerden M.M., Laing R. et al.* Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study // *Thorax.* 2003. Vol. 58. P. 377-382.
40. *Charles P.G.P.* Development of a severity assessment tool for predicting need for ICU admission in patients with community-acquired pneumonia (CAP). 46<sup>th</sup> ICAAC, San Francisco, 2006.
41. *Charles P.G.P., Fine M.J., Ramirez J.A. et al.* Validation of SMART-COP: a pneumoniae severity assessment tool for predicting with patients will need intensive respiratory or inotropic support (IRIS). 47<sup>th</sup> ICAAC, Chicago, 2007. Abstr. L1156a.
42. *Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Сивая О.В. и др.* Чувствительность к антимикробным препаратам клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных в различных регионах РФ в 2010-2013 гг. // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2015. № 17. Приложение 1. С. 31.
43. *Smith M.D., Derrington P., Evans R. et al.* Rapid diagnosis of bacteriemic pneumococcal infections in adults by using the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test: a prospective, controlled clinical evaluation // *J. Clin. Microbiol.* 2003. Vol. 41. P. 2810-2813.
44. *Nicholson K.G.* Managing influenza in primary care. Blackwell Science, 1999. 106 p.
45. *Паттерсон Р., Греммер Л., Гринберген П.* Аллергические болезни: диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. С. 768.
46. *Николаевский Е.Н., Хубулава Г.Г., Удальцов Б.Б.* Современные аспекты инфекционного эндокардита. Учебно-методическое пособие // <http://www.cardiosite.ru/articles/article.asp?id=3969>.
47. *Primack S.K., Hartman T.E., Ikezoe J. et al.* Acute interstitial pneumonia: radiographic and CT findings in nine patients // *Radiology.* 1993. Vol. 188. P. 817.

48. *Allen J.N., Pacht E.R., Gadek J.E., Davis W.B.* Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure // *N. Engl. J. Med.* 1989. Vol. 321. P. 569.
49. *Авдеев С.Н.* Остро протекающие диффузные паренхиматозные заболевания легких // *Consilium Medicum.* 2008. Т. 3. № 10. С. 5–11.
50. *Mittl R.L. Jr., Schwab R.J., Duchin J.S. et al.* Radiographic resolution of community-acquired pneumonia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994. Vol. 149. P. 630–635.
51. *Kurtland S.H., Winterbauer R.H.* Slowly resolving, chronic and recurrent pneumonia // *Clin. Chest Med.* 1991. Vol. 12. P. 303–318.
52. *Fein A.M.* Pneumonia in the elderly: overview of diagnostic and therapeutic approaches // *Clin. Infect. Dis.* 1999. Vol. 28. P. 726.
53. *Jay S.J., Johnson W.G., Pierce A.K.* The radiographic resolution of Streptococcus pneumoniae pneumonia // *N. Engl. J. Med.* 1975. Vol. 293. P. 798.
54. *Macfarlane J.T., Miller A.C., Roderick Smith W.H. et al.* Comparative radiographic features of community acquired Legionnaires' disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia, and psittacosis // *Thorax.* 1984. Vol. 39. P. 28.
55. *Rodrigues J., Niederman M.S., Fein A.M.* Nonresolving pneumonia in steroid treatment of patients with obstructive lung disease // *Am. J. Med.* 1992. Vol. 93. P. 29.
56. *Cunha B.A.* Pneumonia in the elderly // *Drugs Today.* 2000. Vol. 36. P. 785–791.
57. *Van Metre T.E.* Pneumococcal pneumonia treated with antibiotics. The prognostic significance of certain clinical findings // *N. Engl. J. Med.* 1954. Vol. 251. P. 1048–1052.
58. *Nuorti J.P., Butler J.C., Farley M.M. et al.* Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team // *Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. P. 681–689.
59. *Marston B.J., Lipman H.B., Breiman R.F.* Surveillance for Legionnaires disease: risk factors for morbidity and mortality // *Arch. Intern. Med.* 1994. Vol. 154. P. 2417–2422.
60. *Синопальников А.И., Зайцев А.А.* Медленно разрешающаяся/неразрешающаяся внебольничная пневмония // *PMЖ.* 2009. Т. 17. № 5. С. 361–367.
61. *Каражас Н.В., Дехнич А.В.* Пневмоцистная пневмония: клинические и микробиологические аспекты // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 1999. № 1. С. 12–22.

62. *Sepkowitz K.A.* Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome // *Clin. Infect. Dis.* 2002. Vol. 34. P. 1098–1107.
63. *Israel H.L., Weiss W., Eisenberg G.M. et al.* Delayed resolution of pneumonia // *Med. Clin. North Am.* 1956. Vol. 40. P. 1291–1303.
64. *Ost D., Fein A., Feinsilver S.H.* **Nonresolving pneumonia** // <http://www.uptodate.com>.
65. *Kuru T., Lynch J.P.* Nonresolving or slowly resolving pneumonia // *Clin. Chest Med.* 1999. Vol. 20. P. 623.
66. *Coletta F.S., Fein A.M.* Radiological manifestations of legionella/legionella-like organisms // *Semin. Respir. Infect.* 1998. Vol. 13. P. 109.
67. *Cameron D.C., Borthwick R.N., Philip T.* The radiographic patterns of acute *Mycoplasma pneumoniae* // *Clin. Radiol.* 1977. Vol. 28. P. 173–180.
68. *Marrie T.J.* *Mycoplasma pneumoniae* required hospitalization with emphasis on infection in the elderly // *Arch. Intern. Med.* 1993. Vol. 153. P. 488.
69. *Bulmer S.R., Lamb D., McCormack R.J., Walbaum P.R.* Aetiology of unresolved pneumonia // *Thorax.* 1978. Vol. 33. P. 307–314.
70. *Wunderlink R.G., Mutlu J.M.* Pneumoniam // *Encyclopedia of respiratory medicine.* 2006. Vol. 3. P. 402–407. The Boulevard, Landford Lane, Kidlington, Oxford, UK.
71. *Хэгглин Р.* Дифференциальная диагностика внутренних болезней. М.: Медицина, 1965.
72. *Мишин В.Ю.* Дифференциальная диагностика туберкулеза легких и пневмонии // *Пневмония.* М.: Экономика и информатика, 2002. С. 280–311.
73. *Hartmann I.C., Hagen P.J., Melissant C.F. et al.* Diagnosing acute pulmonary embolism effect of chronic obstructive pulmonary disease on the performance of D-dimer testing, ventilation/perfusion scintigraphy, spiral computed tomographic angiography, and conventional angiography // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2000. Vol. 162. P. 2232–2237.
74. *Чучалин А.Г.* Первичные системные и легочные васкулиты // *РМЖ.* 2001. № 21 (9). Доступно на: [www.rmj.ru](http://www.rmj.ru).
75. *Semple D., Keogh J., Forni L., Venn R.* Clinical review: vasculitis on the intensive care unit. Part 1: diagnosis // *Critical Care.* 2005. Vol. 9. P. 92–97.
76. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. Руководство для врачей / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Литерра, 2004. С. 874.
77. *Cordier J.F.* Cryptogenic organising pneumonia // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 28. P. 422–446.

78. Гембицкий Е.В., Синопальников А.И., Алексеев В.Г. Аллергический бронхолегочный аспергиллез // Терапевтический архив. 1987. № 3. С. 78–83.
79. Ebara H., Ikezoe J., Johkok T. et al. Chronic eosinophilic pneumonia: evolution of chest radiograms and CT features // J. Comput. Assist. Tomogr. 1994. Vol. 18. P. 737.
80. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders // Eur. Respir. J. 1999. Vol. 4. No. 14. P. 735–737.
81. Cassiere H.A., Niederman M.S. Community-acquired pneumonia // Pulmonary respiratory therapy secrets. 2<sup>nd</sup> ed. / ed. by P.E. Parsons, J.E. Heffner. Philadelphia: Hanley&Belfus, Inc., 2002. P. 144–151.
82. Roson B., Carratala J., Fernandez-Sabe N. et al. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia // Arch. Intern. Med. 2004. Vol. 164. P. 502–508.
83. Menendez R., Torres A. Risk factors for early and late treatment failure in community-acquired pneumonia [abstract] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003. Vol. 167. P. A560.
84. El-Solh A., Aquilina A., Dhillon R. et al. Impact of invasive strategy on management of antimicrobial treatment failure in institutionalized older people with severe pneumonia // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. Vol. 166. P. 1038–1043.
85. Schaaf B.M., Boehmke F., Esnaashari H. et al. Pneumococcal septic shock is associated with the interleukin-10–1082 gene promoter polymorphism // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003. Vol. 168. P. 476–480.
86. Gallagher P.M., Lowe G., Fitzgerald T. et al. Association of IL-10 polymorphism with severity of illness in community-acquired pneumonia // Thorax. 2003. Vol. 58. P. 154–156.
87. Waterer G.W., Quasney M.W., Cantor R.M. et al. Septic shock and respiratory failure in community-acquired pneumonia have different TNF polymorphism associations // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. Vol. 163. P. 1599–1604.
88. Schluter B., Raufhake C., Erren M. et al. Effect of the interleukin-6 promoter polymorphism (-174 G/C) on the incidence and outcome of sepsis // Crit. Care Med. 2002. Vol. 30. P. 32–37.
89. Quasney M.W., Waterer G.W., Dahmer M.K. et al. Association between surfactant protein B + 1580 polymorphism and the risk of respiratory failure in adults with community-acquired pneumonia // Crit. Care Med. 2004. Vol. 32. P. 1115–1119.

90. *Menendez R., Torres A.* Treatment failure in community-acquired pneumonia // *Chest*. 2007. Vol. 132. P. 1348–1355.
91. *Feinsilver S.H., Fein A.M., Niederman M.S. et al.* Utility of fiberoptic bronchoscopy in nonresolving pneumonia // *Chest*. 1990. Vol. 98. P. 1322–1326.
92. *Menéndez R., Cavalcanti M., Reyes S.* Markers of treatment failure in hospitalized community-acquired pneumonia // *Thorax*. 2008. Vol. 63. P. 447–452.
93. *Зайцев А.А., Клочков О.И., Синопальников А.И.* Лечение внебольничной пневмонии у военнослужащих в условиях стационара (фармакоэкономический анализ) // *Клиницист*. 2007. № 4. С. 22–28.
94. *Smith R., Lipworth B., Cree I. et al.* C-reactive protein: a clinical marker in community-acquired pneumonia // *Chest*. 1995. Vol. 108. P. 1288–1291.
95. *Coelho L., Pova P., Almeida E.* Usefulness of C-reactive protein in monitoring the severe community-acquired pneumonia clinical course // *Crit. Care*. 2007. Vol. 11. P. R92.
96. *Chalmers J., Singanayagam A., Hill A.* C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia // *Am. J. Med*. 2008. Vol. 121. P. 219–225.
97. *Bruns A., Oosterheert J., Hak E., Hoepelman A.* Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia // *Eur. Respir. J*. 2008. Vol. 32. P. 726–732.
98. *Boussekey N., Leroy O., Alfandari S. et al.* Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia // *Intensive Care Med*. 2006. Vol. 32. P. 469–472.
99. *Garcia-Vidal C., Carratala J.* Early and late treatment failure in community-acquired pneumonia // *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2009. Vol. 30. No. 2. P. 154–160.
100. *Calbo E., Alsina M., Rodríguez-Carballeira M. et al.* Systemic expression of cytokine production in patients with severe pneumococcal pneumonia: effects of treatment with a beta-lactam versus a fluoroquinolone // *Antimicrob. Agents Chemother*. 2008. Vol. 52. P. 2395–2402.
101. *Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др.* Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации РРО и МАКМАХ, 2018. Электронный ресурс: [www.antibiotic.ru](http://www.antibiotic.ru). Дата обращения: 10.07.2020.
102. *Руднов В.А. и др.* Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2011. Т. 13. № 4. С. 294–304.
103. *Синопальников А.И., Зайцев А.А.* Трудная пневмония. Пособие для врачей / Отделение пульмонологии ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. М., 2010.

104. Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Чернов С.А., Кондратьева Т.В. Применение шкал оценки тяжести состояния больных внебольничной пневмонией у пациентов молодого возраста // Военно-медицинский журнал. 2014. Т. 335. № 3. С. 31–38.
105. Mandell L., Wunderink R., Anzueto A. et al. Infectious diseases society of america/american thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults // Clin. Infect. Dis. 2007. Vol. 44. No. 2. P. 27–72.
106. Thomas R., Ferguson J., Coombs G. et al. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia: a clinical audit // Respiriology. 2011. Vol. 16. P. 926–931.
107. Синопальников А.И., Зайцев А.А. COMPLAINTS пациентов с инфекциями дыхательных путей // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2008. Т. 10. № 1. С. 50–59.
108. Loewen K., Schreiber Y., Kirlew M. et al. Community-associated methicillin resistant Staphylococcus aureus infection: literature review and clinical update // Can. Fam. Physician. 2017. Vol. 63. No. 7. P. 512–520.
109. Теницкий А.Ф., Скупин М.В., Зайцев А.А. Внебольничная пневмония у лиц с повышенным риском возникновения заболевания // Военно-медицинский журнал. 2004. № 6. С. 61.
110. Зайцев А.А., Щеголев А.В. Диагностика и лечение тяжелых поражений легких при гриппе А(H1N1/09): практические рекомендации // Военно-медицинский журнал. 2016. Т. 337. № 3. С. 39–46.
111. Torres A., Blasi F., Peetermans W. et al. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2014. Vol. 33. No. 7. P. 1065–1079.
112. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe // Thorax. 2012. Vol. 67. No. 1. P. 71–79.
113. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. New guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections // Clin. Microbiol. Infect. 2011. Vol. 17. No. 6. P. 1–59.
114. Зайцев А.А. COVID-19: обсуждение спорных моментов, касающихся вызванных коронавирусом изменений в легких, и подходов к лечению. Информационное письмо МАСРМ. URL: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2959>.
115. Зайцев А.А., Чернов С.А., Крюков Е.В. и др. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации) // Лечащий врач. 2020. № 6. С. 76–80.



116. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 7 (03.06.2020).
117. *Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В. и др.* Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. Методические рекомендации. М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2020. 16 с. UPL: <http://www.gvkg.ru>.
118. *Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Кондратьева Т.В.* Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии // *Consilium Medicum*. 2014. Т. 16. № 11. С. 36–41.
119. *Cleland D., Eranki A.* Procalcitonin. StatPearls; [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. [cited 2020 Apr 22]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539794/>
120. *Elke G., Bloos F., Wilson D.C. et al.* The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis – a secondary analysis of a large randomised controlled trial // *Crit. Care*. 2018. Vol. 22. No. 1. P. 79.
121. *Bassetti M.* The novel chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: challenges for fighting the storm. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/eci.13209>.
122. Canada.ca. 2019 novel coronavirus: symptoms and treatment. The official website of the Government of Canada. URL: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirusinfection/symptoms.html>.
123. CDC. 2019 Novel Coronavirus. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>.
124. *Chen N. et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet*. 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
125. *Huang C. et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. [Epub ahead of print]
126. *Guan et al.* Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. No. 18. P. 1708–1720.
127. *Ingram P.R. et al.* // *Intensive Care Med.* 2010. Vol. 36. No. 3. P. 528–532.
128. *Cuquemelle E. et al.* // *Intensive Care Med.* 2011. Vol. 37. No. 5. P. 796–800.
129. *Ji-Young R. et al.* // *J. Infect. Dis.* 2016. Vol. 69. P. 361–366. [https://www.elsevier.com/\\_\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0010/977698/novel-coronavirus-2019-ncov-infection.pdf](https://www.elsevier.com/___data/assets/pdf_file/0010/977698/novel-coronavirus-2019-ncov-infection.pdf).

130. Zheng Zh., Peng F., Xu B. et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis // J. Infect. 2020 Apr 23. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021 [Epub ahead of print]
131. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // Lancet. 2020. Vol. 395. P. 497–506.
132. Zhou F., Yu T., Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // Lancet. 2020. Vol. 395. P. 1054–1062.
133. Sligl W., Asadi L., Eurich D. et al. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis // Crit. Care Med. 2014. Vol. 42. P. 420–432.
134. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Клиническая эффективность и безопасность ступенчатой монотерапии азитромицином у пациентов с внебольничной пневмонией в условиях стационара // Фарматека. 2006. № 16. С. 11.
135. Giamarellos-Bourboulis E. et al. Effect of clarithromycin in patients with suspected gram-negative sepsis: results of a randomized controlled trial // JAC. 2014. Vol. 69. P. 1111–1118.
136. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed // <https://www.who.int/ru/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
137. McCann E., Srinivasan A., DeRyke C.A. et al. Carbapenem-nonsusceptible Gram-negative pathogens in ICU and non-ICU settings in US hospitals in 2017: a multicenter study // Open Forum Infect. Dis. 2018. Vol. 5. No. 10. P. 241.
138. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. 2018. UPL: <http://nasci.ru/?id=2880>.
139. Методические рекомендации «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами». UPL: <http://www.antibiotic.ru/files/pdf/2019/guidelines-daticmm-20191204.pdf>.
140. Kollef M., Nováček M., Kivistik Ü. et al. Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial // Lancet Infect. Dis. 2019. Vol. 19. No. 12. P. 1299–1311.
141. Torres A., Zhong N., Pachl J. et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia

- (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial // Lancet Infect. Dis. 2018. Vol. 18. No. 3. P. 285–295.
142. *Annane D., Sebille V., Charpentier C. et al.* Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock // JAMA. 2002. Vol. 288. P. 862–871.
  143. *Cronin L., Cook D., Carlet J. et al.* Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature // Crit. Care Med. 1995. Vol. 23. P. 1430–1439.
  144. *Torres A., Sibila O., Ferrer M. et al.* Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial // JAMA. 2015. Vol. 313. P. 677–686.
  145. *Chen L., Chen J., Chen Y. et al.* Efficacy and safety of glucocorticoids in the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials // World J. Emerg. Med. 2015. Vol. 6. P. 172–178.
  146. *Siemieniuk R., Meade M., Alonso-Coello P. et al.* Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis // Ann. Intern. Med. 2015. Vol. 163. P. 519–528.
  147. *Feldman C., Anderson R.* Corticosteroids in the adjunctive therapy of community-acquired pneumonia: an appraisal of recent meta-analyses of clinical trials // J. Thorac. Dis. 2016. Vol. 8. P. E162-71.
  148. *Villar J., Ferrando C., Martínez D. et al.* Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial // Lancet Respir. Med. Lancet Publishing Group. 2020. Vol. 8. No. 3. P. 267–276.
  149. *Tongyoo S., Permpikul C., Mongkolpun W. et al.* Hydrocortisone treatment in early sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: results of a randomized controlled trial // Crit. Care. BioMed Central Ltd. 2016. Vol. 20. No. 1. P. 329.
  150. *Meduri G., Bridges L., Shih M. et al.* Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature [Internet] // Intensive Care Med. Springer Verlag, 2016. P. 829–840.
  151. *Abdelsalam Rezk N., Mohamed Ibrahim A.* Effects of methyl prednisolone in early ARDS // Egypt J. Chest Dis. Tuberc. Medknow. 2013. Vol. 62. No. 1. P. 167–172.
  152. *Meduri G.U., Golden E., Freire A.X. et al.* Methylprednisolone infusion in early severe ards: results of a randomized controlled trial // Chest. American College of Chest Physicians. 2007. Vol. 131. No. 4. P. 954–963.

153. *Kopterides P., Falagas M.* Statins for sepsis: a critical and update review // Clin. Microbiol. Inf. 2009. Vol. 15. P. 325–334.
154. *Chalmers J., Singanayagam A., Murray M. et al.* Prior statin use is associated with improved outcomes in community-acquired pneumonia // Am. J. Med. 2008. Vol. 121. P. 1002–1007.
155. *Viasus D., Garcia-Vidal C., Simonetti A.F. et al.* The effect of simvastatin on inflammatory cytokines in community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // BMJ. 2015. Vol. 5. e006251-2014-006251.
156. *Зайцев А.А., Оковитый С.В.* Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия // Терапевтический архив. 2014. Т. 86. № 12. С. 85–91.
157. *Kemmerich B.* Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial // Arzneimittelforschung. 2007. Vol. 57. No. 9. P. 607–615.
158. *Domenighetti G., Suter P.M., Schaller M.D. et al.* Treatment with N-acetylcysteine during acute respiratory distress syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study // J. Crit. Care. 1997. Vol. 12. No. 4. P. 177–182.
159. *Suter P., Domenighetti G., Schaller M. et al.* N-acetylcysteine enhances recovery from acute lung injury in man: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study // Chest. American College of Chest Physicians. 1994. Vol. 105. No. 1. P. 190–194.
160. *Jepsen S., Herlevsen P., Knudsen P. et al.* Antioxidant treatment with N-acetylcysteine during adult respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, placebo-controlled study // Crit. Care Med. 1992. Vol. 20. No. 7. P. 918–923.
161. *Bernard G., Wheeler A., Arons M. et al.* A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS // Chest. American College of Chest Physicians. 1997. Vol. 112. No. 1. P. 164–172.
162. *Сёмаш Н.А., Тюрин И.Е., Белевский А.С., Вязьменова Н.И.* Высокие дозы N-ацетилцистеина при внебольничной пневмонии // Лечебное дело. 2012. № 2. С. 81–86.
163. *Laurent T., Markert M., Feihl F. et al.* Oxidant-antioxidant balance in granulocytes during ARDS. Effect of N-acetylcysteine // Chest. 1996. Vol. 109. No. 1. P. 163–166.

164. *Suter P., Domenighetti G., Schaller M. et al.* N-acetylcysteine enhances recovery from acute lung injury in man. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study // *Chest*. 1994. Vol. 105. No. 1. P. 190–194.
165. *Moradi M., Mojtahedzadeh M., Mandegari A. et al.* The role of glutathione-S-transferase polymorphisms on clinical outcome of ALI/ARDS patient treated with N-acetylcysteine // *Respir. Med.* 2009. Vol. 103. No. 3. P. 434–441.
166. *Авдеев С.Н., Батын С.З., Мержоева З.М. и др.* Высокие дозы N-ацетилцистеина при остром респираторном дистресс-синдроме // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2010. № 5. С. 3–11.
167. *Авдеев С.Н., Карчевская Н.А., Баймаканова Г.Е. и др.* Годичное наблюдение за больными, перенесшими острое повреждение легких/острый респираторный дистресс-синдром, вызванный вирусом гриппа А/Н1N1 // *Пульмонология*. 2011. № 4. С. 58–66.
168. *Antonaglia V., Lucangelo U., Zin W.A. et al.* Intrapulmonary percussive ventilation improves the outcome of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease using a helmet // *Crit. Care Med.* 2006. Vol. 34. P. 2940–2945.
169. *Clini E.M., Antoni F.D., Vitacca M. et al.* Intra-pulmonary percussive ventilation in tracheostomised patients: a randomised controlled trial // *Intensive Care Med.* 2006. Vol. 32. P. 1994–2001.
170. *Иванов В.В., Харитонов М.А., Журкин М.А. и др.* Применение вибрационно-компрессионного воздействия на грудную клетку при внебольничной пневмонии // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2015. № 3 (51). С. 72–77.
171. *Красновский А.Л., Григорьев С.П., Золкина И.В. и др.* Применение подогреваемой кислородно-гелиевой смеси в комплексном лечении пациентов с внебольничной пневмонией // *Клиническая медицина*. 2013. № 5 (91). С. 38–41.
172. *Зайцев А.А., Синопальников А.И.* Дифференциальная диагностика при синдроме затяжной пневмонии // *Справочник поликлинического врача*. 2015. № 10. С. 6–19.
173. *Zaragoza et al.* Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU // *Crit. Care*. 2020. Vol. 24. P. 383.
174. Review on Antimicrobial Resistance. 2014. UPL: <https://amr-review.org>.
175. *Kyriazopoulou E., Sinapidis D., Halvatzis S. et al.* Survival benefit associated with clarithromycin in severe community-acquired pneumonia: a matched comparator study // *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020. Vol. 55. No. 1. P. 105836.

## Список сокращений

АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез  
БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж  
БАР – бронхиолоальвеолярный рак  
БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра  
ВП – внебольничная пневмония  
ГКС – глюкокортикостероиды  
ГКСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор  
ГМКСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
ИЛ – интерлейкин  
ИЭ – инфекционный эндокардит  
КТ – компьютерная томография  
ЛДГ – лактатдегидрогеназа  
НП – нозокомиальная пневмония  
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты  
ОДН – острая дыхательная недостаточность  
ОИП – острая интерстициальная пневмония  
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром  
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии  
ОЭП – острая эозинофильная пневмония  
ПКТ – прокальцитонин  
про-АДМ – про-адреномедуллин  
ПСМП – пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи  
ПЦР – полимеразно-цепная реакция  
САД – систолическое артериальное давление  
СРБ – С-реактивный белок  
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ЧДД – частота дыхательных движений  
ЧСС – частота сердечных сокращений

# «ТРУДНАЯ» ПНЕВМОНИЯ

А.А. Зайцев  
А.И. Синопальников

Издательский Дом «Медконгресс»  
123112, г. Москва, Набережная Пресненская, д. 8, стр. 1  
тел. +7 (499) 110-83-92

Бумага офсетная. Печать офсетная  
Подписано в печать 4.08.20. Формат 60×90/16  
Тираж 1000 экз. Заказ № 4138  
Отпечатано в ПК «БУКИ ВЕДИ»  
[www.bukivedi.com](http://www.bukivedi.com)

ISBN 978-5-6043217-4-4