

«Трудная» пневмония

А.А. Зайцев^{✉1}, А.И. Синопальников²¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В статье рассматриваются проблемы терапевтического ведения больных с так называемой «трудной» пневмонией, а именно – случаев заболевания у пациентов с диагностированным синдромом медленно разрешающейся/неразрешающейся пневмонии, у которых отсутствует реакция на проводимое лечение. Анализируются причины и значимые факторы риска, потенциально влияющие на эффективность проводимой терапии, рассматривается терапевтическая тактика ведения пациентов с отсутствием «ответа на лечение», актуализирован перечень необходимых методов диагностики и направления антибактериальной терапии. Проведен анализ тактики ведения пациентов с пневмонией во время пандемии инфекции, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2. Представлены направления диагностики с приоритетным обсуждением биологических маркеров воспалительного ответа и стратегия антимикробной терапии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, пневмония, «не отвечающая» на лечение, медленно разрешающаяся пневмония, антибактериальная терапия

Для цитирования: Зайцев А.А., Синопальников А.И. «Трудная» пневмония. Терапевтический архив. 2021; 93 (3): 300–310.

DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200734

REVIEW

"Difficult" pneumonia

Andrey A. Zaicev^{✉1}, Alexander I. Sinopalnikov²¹Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

The article considers the issues of therapeutic management of patients with so-called "difficult" pneumonia, particularly, patients with diagnosed syndrome slowly resolving / nonresolving pneumonia, who do not respond to the treatment. The reasons and significant risk factors potentially affecting the effectiveness of therapy are analyzed, the therapeutic tactics of managing patients with no "response to treatment" are considered, the list of necessary diagnostic methods and directions of antibiotic therapy is updated. The article analyses the tactics of managing patients with pneumonia during a pandemic caused by SARS-CoV-2 coronavirus. It also provides directions of diagnostics with priority discussion of biological markers of the inflammatory response as well as antimicrobial therapy strategy.

Keywords: community-acquired pneumonia, "non-responding" pneumonia, slowly resolving pneumonia, antibiotic therapy

For citation: Zaicev AA, Sinopalnikov AI. "Difficult" pneumonia. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2021; 93 (3): 300–310.

DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200734

Принимая во внимание высокий уровень заболеваемости и смертности, ассоциированный с внебольничной пневмонией (ВП), это состояние, по праву считается одной из наиболее значимых проблем современной системы здравоохранения. Так, по данным эпидемиологических исследований, ежегодная заболеваемость ВП в России составляет около 390–400 случаев на 100 тыс. населения, а смертность – 17–18 на 100 тыс. жителей [1]. Среди наиболее актуальных причин смерти, по данным Всемирной организации здравоохранения, пневмония и грипп находятся на 3-м месте и уносят ежегодно более 3 млн человеческих жизней. Эта группа пациентов, как правило, представлена людьми пожилого возраста, имеющими отягощенный коморбидный фон, включающий хроническую обструктивную болезнь легких

(ХОБЛ), онкологические заболевания, сахарный диабет (СД) и другие заболевания.

Почему вновь актуально обсуждение проблемы, так называемой «трудной» пневмонии? Принимая во внимание продолжающуюся пандемию новой коронавирусной инфекции COVID-19, этот вопрос может считаться ключевым, ведь до настоящего времени термин «пневмония» все еще продолжает использоваться при описании поражения легких в рамках COVID-19, что вносит не только диссонанс в понимание этого процесса, но и оказывает существенное негативное влияние на способы фармакотерапии [2, 3]. Напомним, что антибактериальная терапия не имеет никакого отношения к лечению новой коронавирусной инфекции [2, 3].

Итак, врач установил диагноз ВП на основании клинических (фебрильная лихорадка, гнойная мокрота, присутствие

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Зайцев Андрей Алексеевич** – д.м.н., проф., гл. пульмонолог Минобороны России, гл. пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», президент Межрегиональной ассоциации специалистов респираторной медицины. E-mail: a-zaicev@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0934-7313

Синопальников Александр Игоревич – д.м.н., проф., зав. каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, вице-президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. ORCID: 0000-0002-1990-2042

✉ **Andrey A. Zaicev**. E-mail: a-zaicev@yandex.ru.

ORCID: 0000-0002-0934-7313

Alexander I. Sinopalnikov. ORCID: 0000-0002-1990-2042

мелкопузырчатых хрипов или крепитации) и рентгенологических данных, назначил антимикробную химиотерапию в соответствии с клиническими рекомендациями. В зависимости от ответа на лечение он сталкивается со следующими клиническими ситуациями [4]:

- на фоне проводимой терапии появляются признаки клинического и рентгенологического выздоровления пациента;
- клинические и рентгенологические признаки пневмонии сохраняются либо прогрессируют, вне зависимости от проводимой терапии.

В случае второго варианта развития событий как минимум у 20% пациентов с нетяжелой ВП, лечимых как амбулаторно, так и в условиях стационара, и более чем у 40% пациентов с тяжелым течением заболевания – отсутствует адекватный ответ на проводимую антимикробную химиотерапию [4–6]. Следует понимать, что отсутствие клинического эффекта, безусловно, оказывает непосредственное влияние на прогноз заболевания, и, по имеющимся данным, показатель летальности у пациентов, у которых отсутствуют признаки «ответа» на проводимую терапию, достигает 30–40% [7–9]. Другая проблема – необходимость модификации лечения, удлинение сроков нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и коечном отделении, что сопровождается увеличением экономических расходов [4, 10]. Таким образом, ведущее, определяющее значение приобретают как термин, так и тактика ведения пациентов с пневмонией, «не отвечающей» на проводимую терапию.

В рутинной клинической практике случаи проблемного или «трудного» течения ВП необходимо четко дифференцировать. Это имеет клиническое значение и определяет терапевтическую стратегию и тактику (рис. 1). Целесообразно выделить пневмонию, «не отвечающей» на проводимую антимикробную химиотерапию, и пневмонию, разрешающуюся/неразрешающуюся медленно (см. рис. 1) [4].

Такое деление чрезвычайно важно, ведь клиническая ситуация в случае пневмонии, не отвечающей на лечение, настоятельно требует модифицирования антибактериальной терапии, тогда как затяжная ВП в подавляющем числе случаев не склоняет к проведению антимикробной терапии, являясь при этом безусловным показанием для обоснованного проведения необходимых диагностических тестов.

Значимый для клинициста этап – оценка эффективности проводимой антибактериальной терапии в первые 48–72 ч с момента ее начала [1, 4, 11]. Полученная информация позволяет оценить раннюю или позднюю неэффективность проводимого лечения.

Кроме того, целесообразно выделить прогрессирующего и персистирующего варианты течения пневмонии, что

оказывает влияние на понимание причин неэффективности антимикробной химиотерапии.

При прогрессирующей пневмонии клиническое ухудшение, как правило, наступает в первые 72 ч от момента поступления больного в стационар и сопровождается развитием острой дыхательной недостаточности (ОДН), настоятельно требующей вентиляционной поддержки, и/или септического шока. Причина ухудшения состояния больного, как правило, связана с неэффективностью проводимого лечения, развитием осложнений, внелегочных очагов инфекции или неадекватной оценкой степени тяжести состояния пациента, наличием серьезного альтернативного заболевания [1, 4, 12] (рис. 2).

Случаи позднего (спустя 72 ч от начала лечения) прогрессирующего ухудшения состояния больных ВП, как правило, ассоциированы с присоединением нозокомиальной суперинфекции или обострением/декомпенсацией коморбидных заболеваний [4, 5].

Характеризуя другой персистирующий вариант течения пневмонии или говоря о пневмонии, «не отвечающей» должным образом на антибиотикотерапию, следует отметить, что в 15–25% случаев у пациентов отмечается замедленный регресс клинических симптомов болезни [4, 13, 14].

Как правило, лихорадка – основной симптом, на который ориентируется врач при оценке эффективности терапии, регрессирует на 2–4-е сутки адекватной антимикробной химиотерапии. Помимо этого в практической деятельности целесообразно использование и других оценочных критериев клинической стабильности. У пациентов, ответивших на лечение, среднее время достижения этих критериев примерно 3 сут, а пациентам с персистирующей пневмонией может потребоваться 6 и более дней. Другие клинические симптомы (общая слабость, утомляемость, кашель) могут сохраняться на протяжении 2–3 нед.

При персистирующей ВП, причинами неуспешности терапевтической тактики могут быть обострение/декомпенсация сопутствующей патологии, нозокомиальная суперинфекция, отдельные неинфекционные болезни, расцениваемые как пневмония (системные васкулиты, тромбоз легочной артерии – ТЭЛА, сердечная недостаточность, лекарственные пневмопатии, легочные эозинофилии и др.) [15].

Неэффективность антибактериальной химиотерапии пневмонии, как правило, обусловлена особенностями возбудителей – лекарственно-устойчивыми штаммами или нозокомиальной суперинфекцией, вызванной полирезистентными штаммами. Среди наиболее актуальных возбудителей – *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*,

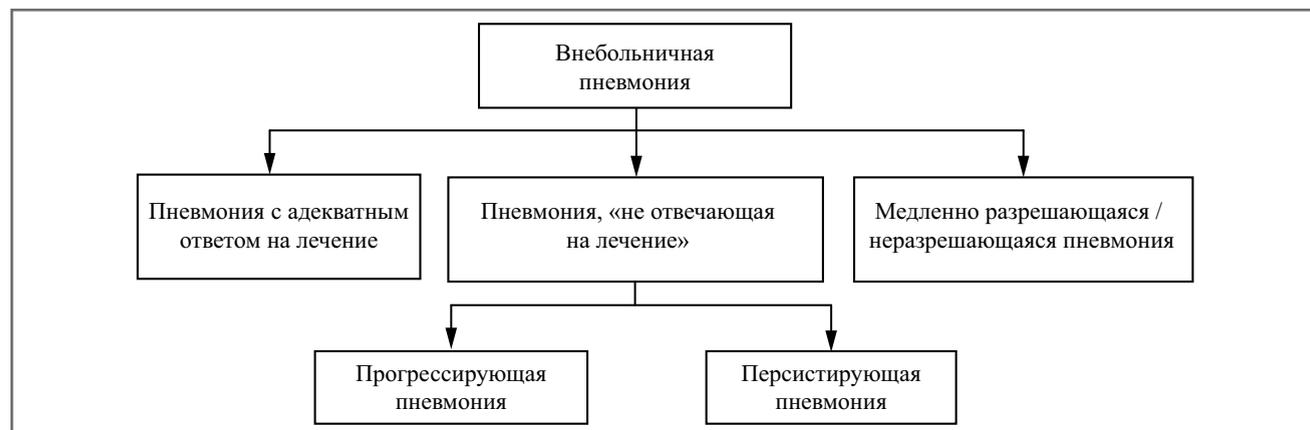


Рис. 1. Варианты течения ВП [4].

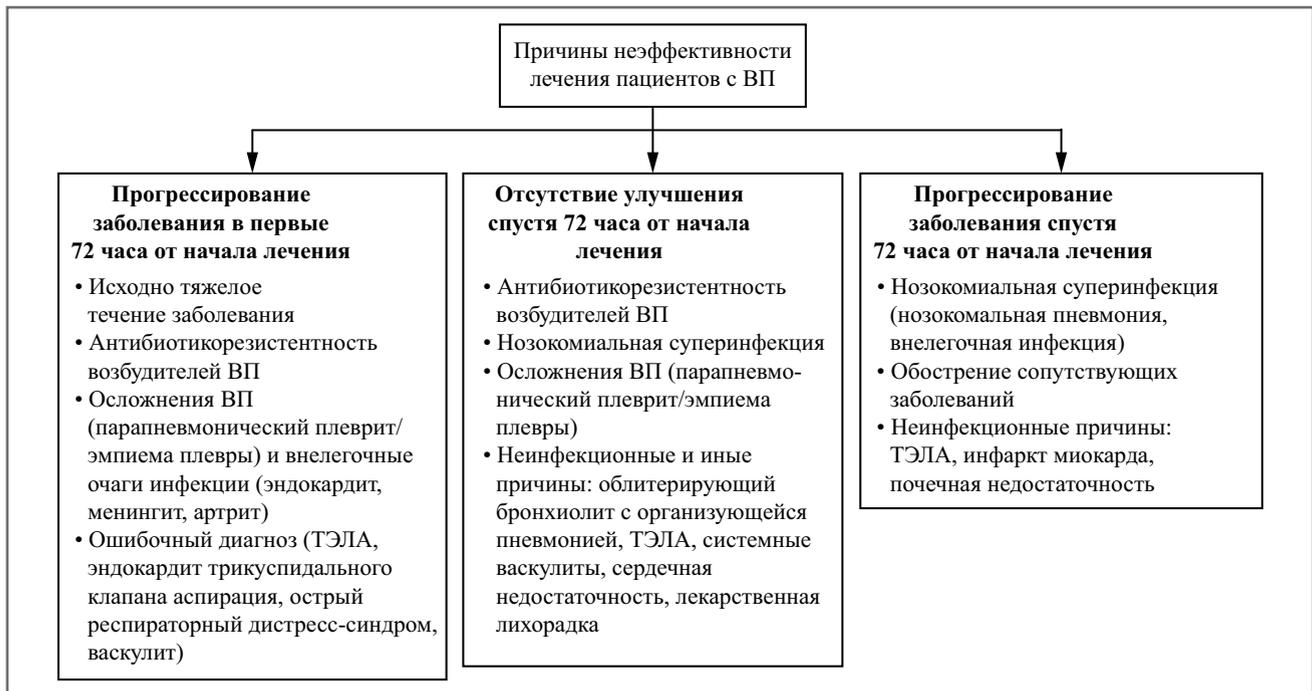


Рис. 2. Причины неэффективности лечения больных ВП [4].

Staphylococcus aureus, *Pseudomonas aeruginosa* [4, 9, 16]. Важно понимать, что наиболее проблемные антибиотикорезистентные штаммы пневмококка, метициллин-резистентный стафилококк (MRSA), грамотрицательные энтеробактерии и синегнойную палочку актуальны для пациентов старших возрастных групп, пациентов с отягощенным коморбидным фоном, больных, уже получавших антибактериальную химиотерапию [1, 4, 17, 18].

В рутинной клинической практике истинную причину неэффективности антимикробной терапии ВП удастся установить примерно в половине случаев [4].

Акцентирование внимания клинициста на выделении разновидностей неэффективности лечения ВП имеет важное прикладное значение и определяет терапевтическую стратегию, а модификация антимикробной химиотерапии оправдана только в определенных ситуациях, например, при прогрессирующей пневмонии; выделении культуры микроорганизма с природной или приобретенной устойчивостью к используемым антибактериальным средствам; получении эпидемиологических данных, свидетельствующих об альтернативной этиологии болезни.

Если на фоне улучшения клинической картины к исходу 4-й недели болезни все же не удается достичь полного регресса признаков воспалительного процесса в легких, это свидетельствует в пользу неразрешающейся (медленно разрешающейся) или затяжном течений ВП [19, 20]. Следует знать, что такой вариант течения рассматривается отдельно от пневмонии, «не отвечающей» на лечение, и, соответственно нуждается в реализации других подходов к ведению пациента.

Рассматривая чрезвычайно серьезную проблему неэффективности лечения ВП и возможностей оказания эффективной помощи пациентам с «трудной» пневмонией, целесообразно акцентировать внимание клиницистов на адекватной оценке степени тяжести состояния больного и прогноза заболевания, которая способствует принятию обоснованного грамотного решения относительно потенциального выбора места лечения (амбула-

торно, в отделении общего профиля, ОРИТ) и выбору адекватной тактики антимикробной химиотерапии. Недооценивание врачом степени тяжести и прогноза пациента ассоциируется с практически абсолютным риском прогрессирования болезни и развития ее осложнений. Для определения прогноза ВП целесообразно применение прогностических шкал. В амбулаторной практике рекомендовано использование прогностических шкал CURB-65 и CRB-65 [21] (рис. 3), а для стационаров наиболее перспективно применение шкалы SMART-COP/SMART-CO [22] (табл. 1), позволяющей выявить тех пациентов, которым необходима интенсивная респираторная поддержка и инфузии вазопрессоров. Применение модифицированного варианта – шкалы SMART-CO не требует определения уровня альбумина, PaO₂ и pH артериальной крови. При наличии 3 и более баллов по шкале SMART-CO риск потребности пациента в искусственной вентиляции легких или назначении вазопрессоров оценивается как высокий.

Выводы, сделанные на основании проведенных исследований прогностической ценности шкалы SMART-CO, подтверждают ее высокую информационную ценность в определении показаний для госпитализации пациентов в ОРИТ [23]. В настоящее время использование этого прогностического инструмента рекомендуется к применению уже на первом этапе госпитальной помощи – в приемных отделениях.

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 и более баллов – очень высокий риск (2 из 3).

Интерпретация SMART-CO:

- 0–1 балл – низкий риск потребности в респираторной поддержке и вазопрессорах (1 из 20);
- 2 балла – средний риск (1 из 10);

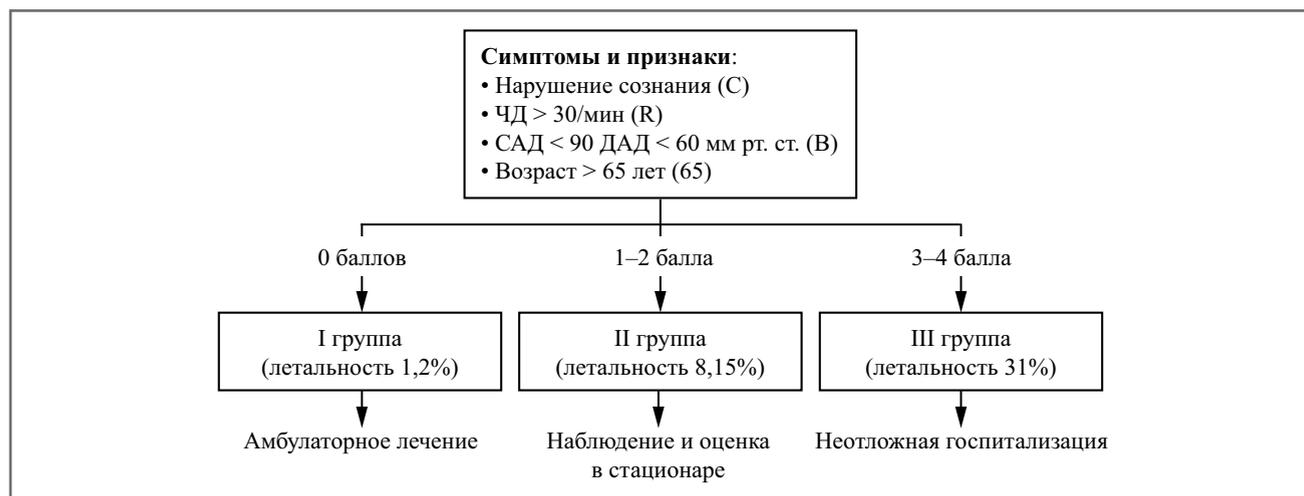


Рис. 3. Использование шкалы CRB-65 для выбора места лечения при ВП [21].

Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

• 3 балла – высокий риск (1 из 6) – лечение в условиях ОРИТ;

• 4 балла и более – очень высокий риск (1 из 3).

В отношении тяжелых случаев заболевания, требующих наблюдения в условиях ОРИТ, целесообразно руководствоваться критериями IDSA/ATS (Американского торакального общества и Американского общества инфекционных болезней), базирующихся на интерпретации 2 «больших» и 9 «малых» критериев (табл. 2) [24, 25]. В случае присутствия одного «большого» или 3 «малых» критериев – у пациента имеются показания к госпитализации в ОРИТ.

Не менее значимый фактор повышения эффективности антибактериальной терапии – оценка клинических и эпидемиологических данных, способствующая актуализации этиологических агентов пневмонии (табл. 3) и реализации целенаправленной антимикробной химиотерапии.

Среди причин, потенциально способствующих неэффективности антибактериальной химиотерапии ВП, – отсутствие или неверная интерпретация информации

об эпидемиологической ситуации в регионе, состоянии антибиотикорезистентности актуальных микробных возбудителей, выявлении факторов риска наличия антибиотикорезистентных микроорганизмов (рис. 4).

Характеризуя значимость проблемы антибиотикорезистентности, тесно сопряженной с проблемой эффективности антибактериальной терапии, следует отметить значимое распространение штаммов пневмококков со сниженной чувствительностью к β-лактамам антибиотикам, существенный рост устойчивости к антибиотикам из группы макролидов. В то же время уровень устойчивости *S. pneumoniae* к аминопеницилинам не высок и составляет 1,4%,

Не может не вызывать тревоги рост частоты выявления резистентных к цефтриаксону штаммов пневмококка, со-

Таблица 2. Критерии IDSA/ATS, определяющие показания к госпитализации в ОРИТ [24]

«Большие» критерии	
Выраженная дыхательная недостаточность, требующая искусственной вентиляции легких	
Септический шок (необходимость введения вазопрессоров)	
«Малые» критерии ¹	
ЧДД > 30/мин	
PaO ₂ /FiO ₂ ?	
Мультилобарная инфильтрация	
Нарушение сознания	
Уремия (остаточный азот мочевины ²)	
Лейкопения (лейкоциты < 4 × 10 ⁹ /л)	
Тромбоцитопения (тромбоциты < 100 × 10 ¹² /л)	
Гипотермия (< 36°C)	
Гипотензия, требующая интенсивной инфузионной терапии	

Примечание. Наличие одного «большого» или 3 «малых» критериев является показанием к госпитализации пациента в ОРИТ.

¹Могут учитываться дополнительные критерии – гипогликемия (у пациентов без СД), гипонатриемия, необъяснимы другими причинами метаболический ацидоз/повышение уровня лактата, цирроз, аспления, передозировка/резкое прекращение приема алкоголя у зависимых пациентов.

²Остаточный азот мочевины = мочевины, ммоль/л/2,14.

Таблица 1. Шкалы SMART-COP и SMRT-CO для оценки прогноза ВП [22]

	Значение показателя	Баллы
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: PaO ₂ * < 70 мм рт. ст., или SpO ₂ < 94%, или PaO ₂ /FiO ₂ < 333 в возрасте < 50 лет PaO ₂ * < 60 мм рт. ст., или SpO ₂ < 90%, или PaO ₂ /FiO ₂ < 250 в возрасте > 50 лет	2
P	pH* артериальной крови < 7,35	2
Общее количество баллов		

Примечание. ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; *не оцениваются в шкале SMRT-CO.

Таблица 3. Эпидемиология и факторы риска развития ВП известной этиологии [1]

Условия возникновения	Вероятные возбудители
Алкоголизм	<i>S. pneumoniae</i> , анаэробы, аэробные грамотрицательные бактерии (чаще <i>Klebsiella pneumoniae</i>)
ХОБЛ/курение	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Legionella</i> spp.
Декомпенсированный СД	<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>Chlamydia 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>Burkholderia 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>Mycoplasma pneumoniae</i>
Вспышка заболевания в закрытом организованном коллективе (например, школьники, военнослужащие)	<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: СД, сердечно-сосудистая патология, хронические болезни органов дыхания, заболевания почек и пр.; прием системных ГКС, интенсивная иммуносупрессивная терапия; работа в туристических или гостиничных комплексах; занятость на строительных или земляных работах.

ставляющий 5,3%, при этом доля умеренно резистентных изолятов – 2,8%. Очень важно, что у пневмококков (включая и пенициллинорезистентные штаммы), все еще сохраняется чувствительность к таким антибиотикам, как цефтаролин,

линезолид, ванкомицин, респираторным фторхинолонам. В то же время резистентность *S. pneumoniae* к макролидам и линкозамидам, к большому сожалению, высока и достигает 18,2–27,4% [1].

**Рис. 4. Факторы риска выявления антибиотикорезистентных микроорганизмов [4].**

Планирование антимикробной терапии должно проводиться с обязательным учетом данных о распространении во внебольничных условиях типичных нозокомиальных штаммов MRSA [1] и значимых факторов риска, в числе которых недавние хирургические вмешательства, госпитализации, пребывание в учреждениях для престарелых, наличие у пациента постоянного внутривенного катетера, проведение процедуры диализа и др. [25, 26].

Алгоритм действий врача при ведении пациентов с ВП, «не отвечающей» на проводимую терапию, должен включать [4]:

- перевод больного на более высокий уровень оказания медицинской помощи – госпитализация в случае первичного амбулаторного лечения или перевод из отделения общего профиля в ОРИТ);
- модификацию тактики проведения антимикробной химиотерапии;
- реализацию целенаправленного диагностического поиска.

Наиболее значимый этап при планировании дальнейших врачебных действий в случае пневмонии, «не отвечающей» на лечение, – пересмотр анамнестических и клинико-эпидемиологических данных, позволяющий выявить альтернативные этиологические факторы, глубокий анализ факторов риска инфицирования полирезистентными штаммами микроорганизмов, выполнение адекватного микробиологического обследования и как результат – последующее модифицирование антибактериальной терапии с обязательным учетом причин ее неэффективности. В подобной ситуации у госпитализированных пациентов важно получить микробиологические данные о вероятном возбудителе заболевания и профиле антибиотикорезистентности. В последние годы широкое распространение получили экспресс-методы определения пневмококкового и легионеллезного антигена (*L. pneumophila* серогруппы I) в моче. В случае положительного результата, который возможно получить «у постели больного» (тест выполняется в течение 15 мин), можно усилить антимикробную терапию, в случае получения отрицательного результата – направить усилия на поиск других причин неэффективности проводимой антибактериальной химиотерапии.

Во время сезонного подъема заболеваемости гриппом в регионе стоит оценить вероятность вирусного поражения легких. Впрочем, справедливости ради, необходимо заметить, что речь идет о тяжелых случаях, требующих госпитализации пациента в ОРИТ [27].

Вирусное поражение легких («первичная вирусная пневмония») может быть обусловлено самыми разными респираторными вирусами. Важно понимать, что достаточно часто используемый термин «пневмония» не отражает ни морфологических, ни клинических, ни рентгенологических признаков процесса, имеющего место в случае вирусного поражения легких. В связи с этим более правомочным авторам представляется термин «вирусный пневмонит» [27]. Гораздо реже вирусная инфекция может протекать с достаточно характерными признаками бронхоолита и последующим присоединением бактериальной инфекции (пневмония).

Известно, что поражение респираторных отделов легких развивается у 5–38% пациентов с гриппом А и 10% – с гриппом В [27], что сопровождается такими симптомами, как кашель, боль в грудной клетке и одышка на фоне типичных проявлений гриппозной инфекции; в тяжелых же случаях непосредственного вирусного поражения легких имеет место диффузное альвеолярное поражение и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), способные привести пациента к летальному исходу в течение 4–5 дней, несмотря на реализуемую респираторную поддержку.

В случае развития вторичных бактериальных пневмоний, актуальными возбудителями которых, как правило, становятся *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, клиническая картина складывается из респираторной симптоматики (продуктивный кашель с отделением гнойной мокроты, одышка и др.), появившейся на фоне наметившегося улучшения общего состояния через 4–5 дней с момента начала болезни [27].

Эпидемиологическая ситуация в регионе и присутствие проявлений острой вирусной респираторной инфекции в семье или у коллег свидетельствуют о вероятности вирусного генеза поражения легких. В ряде случаев целесообразна диагностика с использованием экспресс-тестов, основанных на обнаружении антигенов вирусов гриппа, которые помогают установить этиологический диагноз в течение 15–30 мин. Метод микроиммунофлюоресценции позволяет диагностировать гриппозную инфекцию (в том числе документировать подтипы вируса гриппа) в течение ближайших 2–3 ч и является предпочтительным для пациентов, поступивших в стационарное лечение. Клиницисту крайне важно как можно более точно и на основании характерных клинико-рентгенологических критериев сформулировать как представление о этиологии болезни, так и сформулировать диагноз (к примеру, грипп А, тяжелое течение, осложненный ОРДС, ОДН), четко представить терапию, адекватную состоянию пациента [27].

Некоторое время назад тяжелые поражения легких, индцированные вирусной инфекцией, были ассоциированы с пандемическим вирусом гриппа А/Н1N1, вызывающим первичное поражение легочной ткани, развитие ОРДС и быстро прогрессирующую ОДН [1, 4, 27]. Сценарий тяжелого течения гриппозной инфекции может развиваться по типу первичного вирусного поражения легких в результате непосредственного вирусного воздействия, характеризуясь при этом прогрессирующим течением и развитием выраженной ОДН; другой же вариант развития – вторичная бактериальная пневмония (вирусно-бактериальная пневмония), которая может сочетаться с первичным вирусным поражением легких и выступать в роли позднего осложнения [27].

Еще совсем недавно, до начала пандемии новой коронавирусной инфекции, в международных рекомендациях по лечению и диагностике ВП [24, 25, 28, 29] имела место информация о том, что вирусы гриппа – наиболее значимый этиологический момент первичного вирусного поражения легких. В контексте рассмотрения этого вопроса уместно отметить, что выявление методом полимеразной цепной реакции других респираторных вирусов (кроме гриппа и SARS-CoV-2) – аденовируса, бокавируса и других в мазке из носоглотки или другом биоматериале у пациента с очевидными клинико-рентгенологическими признаками пневмонии – отнюдь не свидетельствует о его этиологической значимости в развитии заболевания. Наш клинический опыт демонстрирует, что в случаях наступления смертельного исхода от ВП, с фигурирующей аденовирусной инфекцией, у пациентов имели место очевидные морфологические признаки выраженного бактериального воспаления, ставшие непосредственной причиной фатального исхода. Не вызывает сомнений то, что особенности течения пневмонии бактериального генеза на фоне острой респираторной вирусной инфекции аденовирусной этиологии способствуют существенному ухудшению состояния пациента, усугублению проявлений инфекционно-токсического синдрома, тем не менее присутствие аденовируса не рассматривается в качестве доказательно убедительной причины поражения респираторных отделов легких [27]. Важно акцентировать внимание клиницистов на описываемых особенностях, ведь

неверно трактуемая интерпретация данных лабораторных исследований нередко способствует смене/неоправданному расширению фармакотерапевтического вмешательства и как следствие – ведет к развитию серьезных нежелательных явлений, так, продолжительная гипертермическая реакция у пациента может трактоваться врачом как неэффективность антимикробной химиотерапии, инициируя изменение антибактериальной терапии.

В этой связи уместно обратиться к актуальной проблеме – особенностям новой коронавирусной инфекции COVID-19, в частности к вопросу используемой терминологии. Помимо того, что термин «пневмония» в случае COVID-19 не отражает клинико-лабораторных, рентгенологических и морфологических признаков поражения легких, инициируемого вирусом SARS-CoV-2 [2].

Использование дефиниции «пневмония» вынуждает врачей ошибочно прибегать к назначению антибактериальной химиотерапии при отсутствии объективных признаков присоединения бактериальной инфекции [2, 3], несмотря на то, что на сегодняшний день нам известны патогенетические особенности респираторной патологии, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, и мы владеем информацией о результатах проведенных исследований, свидетельствующих о довольно низком риске присоединения бактериальной инфекции [3, 30, 31].

Поражение микроциркуляторного русла – значимый фрагмент патогенетических процессов, инициируемых SARS-CoV-2, и выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, ветвей легочных артерий и вен со сладжами эритроцитов, свежими фибриновыми и организующимися тромбами; внутривенные и интраальвеолярные, а также периваскулярные кровоизлияния [32] свидетельствуют в пользу термина «вирусное поражение легких» или «интерстициопатия» [2, 3, 33], вынесенного в формулируемый диагноз.

Подобная формулировка и трактование клинической ситуации, на наш взгляд, несомненно будут способствовать грамотной рациональной тактике ведения пациентов, четкой оценке ситуации в динамике, определению показаний к использованию упреждающей противовоспалительной терапии препаратами на основе глюкокортикостероидных гормонов (ГКС) или моноклональными антителами, исключив из программы терапевтической помощи необоснованное назначение антибактериальной терапии [33].

При прогрессирующем ухудшении клинических симптомов целесообразно выполнение повторных микробиологических исследований (посевы крови на стерильность), так как в таком случае появляется риск развития вторичной бактериемии. Даже принимая во внимание предшествующий курс антибактериальной терапии, это микробиологическое исследование имеет значимую диагностическую ценность, ведь в случае получения положительного результата гемокультуры на фоне адекватной антибактериальной терапии клиницист может сделать вывод о присутствии антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов или о формировании новых очагов инфекции. В последние годы заметное место в оценке эффективности проводимой антибактериальной терапии занимает определение таких биологических маркеров, как сывороточный уровень С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ) [1, 29, 34, 37]. Наиболее высокая концентрация СРБ имеет место у пациентов с диагностированной тяжелой пневмонией, инициированной пневмококком или легионеллой, в то же время уровень этого маркера может рассматриваться в качестве самостоятельного фактора неуспешности и неэффективности антибактериальной терапии [1, 29, 34–37]. Синтез ПКТ при системном

воспалительном ответе нарастает раньше, чем уровень белков острой фазы, а его способность коррелировать со степенью тяжести состояния пациентов с ВП позволяет его рассматривать в качестве предиктора бактериемии, развития осложнений и неблагоприятного исхода заболевания [29].

Оценивая целесообразность и ценность определения уровня этих биологических маркеров, эксперты Российского респираторного общества и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной терапии [1] считают обоснованным и целесообразным проведение исследования уровня СРБ в сыворотке крови в первую очередь у пациентов с неопределенным диагнозом ВП. Если концентрация СРБ ≥ 100 мг/л, в таком случае специфичность маркера в подтверждении диагноза превышает 90%, в то время как при концентрации менее 20 мг/л диагноз пневмонии маловероятен; мониторинг уровня СРБ рекомендовано всем госпитализированным пациентам с пневмонией уже на 3–4-е сутки после начала проведения антимикробной химиотерапии; увеличение концентрации СРБ или ее снижение менее чем на 50% через 72–96 ч свидетельствует о неэффективности терапии и неудовлетворительном прогнозе [1]. В то же время проведение количественного определения ПКТ, учитывая его более высокую стоимость в рамках рутинного применения, не рекомендуется [1]. Накопленный практический опыт работы в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 способствовал пересмотру этой рекомендации [2, 3, 32, 33]. Ранее СРБ рассматривался с позиции биомаркера присоединения бактериальной инфекции, требующей антимикробной химиотерапии [1], но на фоне коронавирусной инфекции COVID-19 именно СРБ может считаться ключевым лабораторным маркером активности системного воспаления, инициированного коронавирусом SARS-CoV-2, при этом повышение его концентрации коррелирует не только с выраженностью клинических проявлений, но и с высоким уровнем D-димера и ферритина [2, 3, 32, 33]. Напротив, уровень ПКТ у преобладающего числа пациентов с поражением легких на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 находится в пределах референсных значений [38]. Известно, что и при гриппе А (H1N1), ТОРС и SARS-CoV также регистрируется нормальный уровень ПКТ, а его последующее повышение достоверно связано с бактериальным инфицированием, степенью тяжести, распространенностью воспалительной инфильтрации [32, 33]. Таким образом, это дает возможность использовать данный маркер для дифференциальной диагностики бактериальной и вирусной инфекции [39], определения показаний для назначения антимикробной терапии. Таким образом, клинико-диагностическая тактика при ведении пациента с «трудной» пневмонией должна включать обязательный мониторинг как СРБ, так и ПКТ [4].

Говоря о биомаркерах воспалительного ответа, стоит упомянуть еще об одном перспективном маркере – про-адренomedуллине. В настоящее время достаточное количество работ свидетельствуют 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-адренomedуллин более надежно отражает ответ на лечение, риск летального исхода в ОРИТ, чем другие маркеры воспалительного ответа [40].

При обследовании пациента с «трудной» пневмонией актуальны выявление потенциальных иммунологических нарушений и последующая их коррекция (вкуче с тактическим пересмотром антимикробной химиотерапии). В связи с тем, что в клинической практике нередкими стали случаи пневмоцистной пневмонии, часто основного клинического

Таблица 4. Причины неэффективности антибактериальной терапии ВП и способы их коррекции

Предполагаемая причина неэффективности терапии	Метод коррекции
Неадекватная антибактериальная терапия	Пересмотр лечения в соответствии с требованиями национальных рекомендаций
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 бронхиолит 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

проявления у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), проведение иммуноферментного анализа для обнаружения антител к ВИЧ целесообразно всем госпитализируемым пациентам.

На фоне антибактериальной терапии с использованием β-лактамов антибиотиков в ряде случаев может иметь место лекарственная лихорадка, требующая отмены антибактериальной терапии. При применении пенициллина или сульфаниламидов возможно развитие аллергического васкулита, проявляющегося геморрагической сыпью и появлением легочных инфильтратов. Диагноз устанавливается на основании результатов биопсии участков кожи – выявления признаков васкулита мелких сосудов.

Следует помнить о том, что неэффективность проводимого лечения может быть ассоциирована с наличием внелегочных очагов инфекции, в том числе и нозокомиального происхождения, что должно стимулировать клинициста к проведению дальнейшего диагностического поиска, с обязательным микробиологическим исследованием актуальных образцов тканей.

Среди обязательных диагностических методов исследования при ведении пациентов с ВП, «не отвечающей» на проводимую терапию, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, фибробронхоскопия и торакоцентез, именно полученные в ходе этих исследований данные дают возможность врачу заподозрить, а порой и сразу диагностировать альтернативный патологический процесс. Так, КТ органов грудной клетки помимо исключения неинфекционных заболеваний позволяет диагностировать целый ряд других причин неэффективности лечения пневмонии, в числе которых осложненный плеврит/эмпиема, абсцесс легкого и др. Проведение этого диагностического обследования целесообразно у пациентов с выявленными ранее (при рентгенографии) нетипичными для пневмонии изменениями (обтурационный ателектаз, инфаркт легкого на почве ТЭЛА и пр.), в случаях рецидивирующего или затяжного течения пневмонии.

Проведение бронхоскопического обследования позволяет диагностировать ряд патологических состояний, таких как мукоидная закупорка бронха, бронхогенная карцинома и пр., а микробиологическое исследование жидкости БАЛ/материала щеточной биопсии обладает гораздо большей

ценностью в сравнении с рутинным культуральным исследованием мокроты.

В случае обнаружения плеврального выпота с толщиной слоя свободно смещаемой жидкости на латерограмме более 10 мм рекомендовано проведение торакоцентеза 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 лактатдегидрогеназы, содержание белка и др.). Например, обнаружение у пациента лимфоцитарного плеврального выпота позволяет заподозрить туберкулез легких. Анализ причин неэффективности терапии ВП и потенциальных способов их коррекции представлен в **табл. 4**.

Касательно антимикробной терапии «трудной» пневмонии. В большинстве случаев, если при потенциально эффективной антибактериальной терапии, полностью соответствующей актуальным клиническим рекомендациям (**рис. 5**), и отсутствии факторов риска неэффективности лечения у пациента наблюдается ухудшение состояния, это, скорее всего, обусловлено исходной тяжестью заболевания и, возможно, неадекватным ответом организма на терапевтическое вмешательство. В числе наиболее важных моментов стоит упомянуть о самом главном – анализе риска встречи с резистентными штаммами пневмококка, гемофильной палочки. Риск таких ситуаций значительно выше у больных, ранее получавших системные антибиотики (2 дня и более) в течение последних 3 мес, на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, СД, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение), у пациентов старших возрастных групп, пациентов, проживающих в домах престарелых и других учреждений длительного ухода, при наличии в анамнезе госпитализаций в течение 2 сут и более в предшествующие 90 дней, внутривенной инфузионной терапии, сеансов диализа или лечения ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней (см. «Информационное письмо Президента МАКМАХ» от 14.12.2018 [исх. 57L-03/18], «Эмпирическая антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей с учетом факторов риска резистентной флоры. Резолюция совета экспертов». Спра-

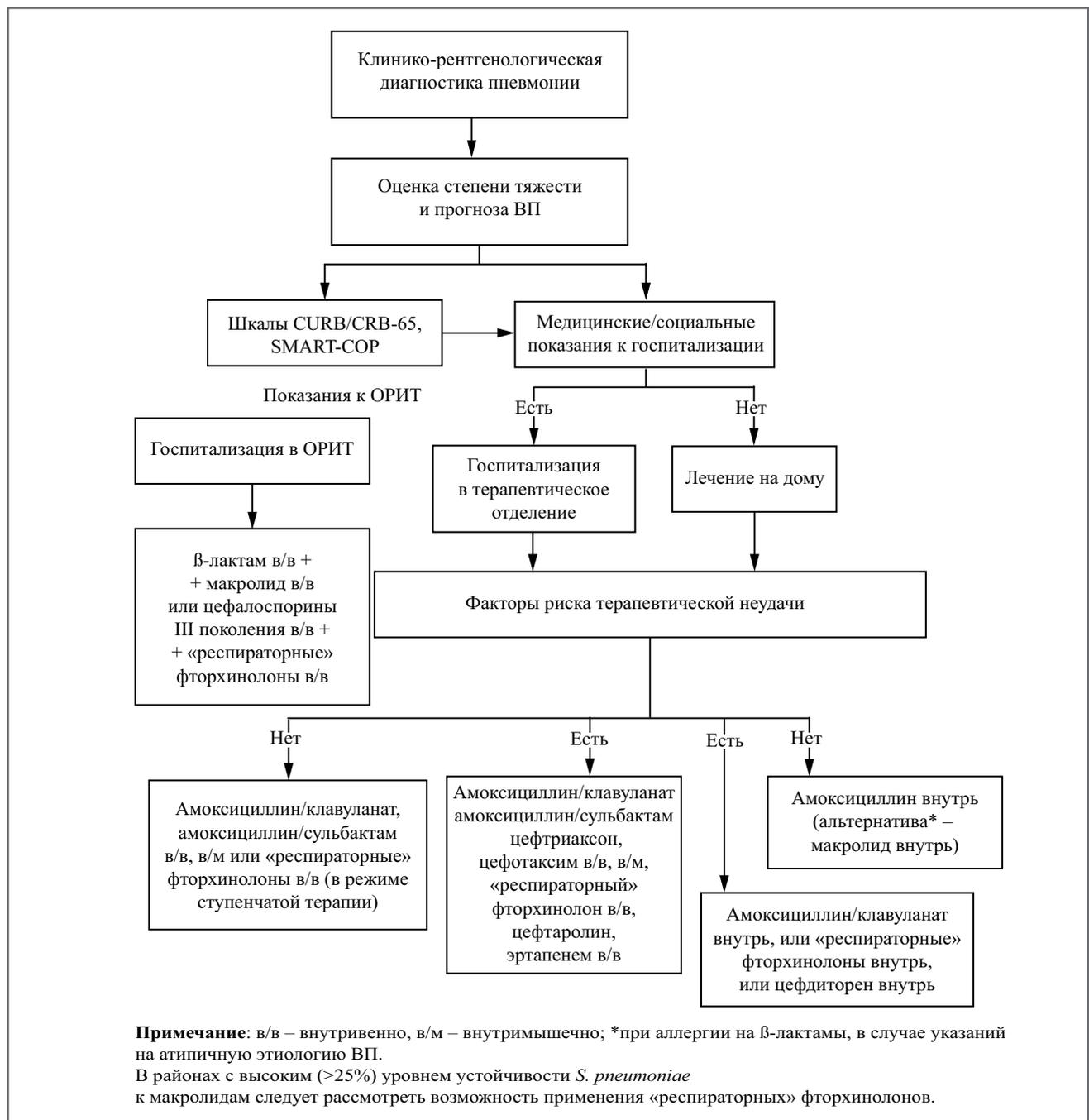


Рис. 5. Алгоритмы эмпирической антибактериальной терапии ВП у взрослых.

вочник поликлинического врача. 2018, №1, с. 6–10). При выявлении приведенных критериев препаратом выбора как в амбулаторной практике, так и в стационаре является амоксициллин/клавулатат (см. рис. 5).

Помимо этого ряд клинических ситуаций позволяет актуализировать перечень возбудителей пневмонии (см. табл. 3) и проводить целенаправленную антимикробную терапию. Так, например, у больных, страдающих алкоголизмом (риск *K. pneumoniae*, резистентных пневмококков), выбор амоксициллина/клавулатата в качестве препарата выбора наиболее целесообразен. У пациентов, страдающих СД, гнойничковыми заболеваниями кожи, чаще всего развивается пневмония стафилококковой этиологии, поэтому в качестве препаратов стартовой терапии рекомендовано использование «защищенных» аминопенициллинов

(см. «Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония взрослых». МКБ-10: J13–J18. Минздрав России. РРО. МАКМАХ, 2019).

Развитие аспирационной пневмонии у пожилых на фоне дисфагии или дисмоторики желудочно-кишечного тракта диктует приоритетное назначение амоксициллина/клавулатата. Его применение целесообразно и у больных ВП, протекающей на фоне эпидемии гриппа, у пациентов пожилого возраста, находящихся в домах престарелых или других учреждениях длительного ухода (см. «Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония взрослых». МКБ-10: J13–J18. Минздрав России. РРО. МАКМАХ, 2019).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

ВП – внебольничная пневмония
 ГКС – глюкокортикостероид
 КТ – компьютерная томография
 ОДН – острая дыхательная недостаточность
 ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
 ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПКТ – прокальцитонин
 САД – систолическое артериальное давление
 СД – сахарный диабет
 СРБ – С-реактивный белок
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов П.С., и др. Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации РРО и МАКМАХ, 2018. Режим доступа: www.antibiotic.ru. Ссылка активна на 25.01.2021 [Chuchalin AG, Sinopalnikov AI, Kozlov PS, et al. Community-acquired pneumonia. Clinical guidelines of RRO and MСМАН, 2018. Available at: www.antibiotic.ru. Accessed: 25.01.2021 (In Russ.)].
2. Зайцев А.А. COVID-19: обсуждение спорных моментов, касающихся вызванных коронавирусом изменений в легких, и подходов к лечению. Информационное письмо МАСРМ. Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2959>. Ссылка активна на 25.01.2021 [Zaitsev AA. COVID-19: discussion of controversial issues concerning changes in the lungs caused by coronavirus and treatment approaches. МАСРМ information letter. Available at: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2959>. Accessed: 25.01.2021 (In Russ.)].
3. 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;6:76-80 [Zaitsev AA, Chernov SA, Kryukov EV, et al. Practical experience in the management of patients with a new coronavirus infection COVID-19 in the hospital (preliminary results and recommendations). *Lechaschii vrach*. 2020;6:76-80 (In Russ.)]. doi: 10.26295/OS.2020.41.94.014
4. Зайцев А.А., Синопальников А.И. «Трудная» пневмония. Пособие для врачей. Медконгресс. М., 2020 [Zaitsev AA, Sinopalnikov AI. "Difficult" pneumonia. Manual for doctors. Medkongress. Moscow, 2020 (In Russ.)].
5. Menendez R, Torres A, Zalacain R, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax*. 2004;59:960-5. doi: 10.1136/thx.2003.017756
6. Arancibia F, Ewig S, Martinez JA, et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:154-60. doi: 10.1164/ajrccm.162.1.9907023
7. 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;39:1783-90. doi: 10.1086/426028
8. Ewig S, de Roux A, Bauer T, et al. Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. *Thorax*. 2004;59:421-7. doi: 10.1136/thx.2003.008110
9. 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;164:502-8. doi: 10.1001/archinte.164.5.502
10. Зайцев А.А., Клочков О.И., Синопальников А.И. Лечение внебольничной пневмонии у военнослужащих в условиях стационара (фармакоэкономический анализ). *Клиницист*. 2007;4:22-8 [Zaitsev AA, Klochkov OI, Sinopalnikov AI. Lechenie vnebol'nicnoi pnevmonii u voennosluzhashchikh v usloviyakh stacionara (farmakoeconomicheskii analiz). *Klinitst*. 2007;4:22-8 (In Russ.)].
11. Garcia-Vidal C, Carratala J. Early and Late Treatment Failure in Community-Acquired Pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(2):154-60. doi: 10.1055/s-0029-1202934
12. Menéndez R, Cavalcanti M, Reyes S. Markers of treatment failure in hospitalized community acquired pneumonia. *Thorax*. 2008;63:447-52. doi: 10.1136/thx.2007.086785
13. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA*. 1998;279:1452-7. doi: 10.1001/jama.279.18.1452
14. 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;90:587-92. doi: 10.1016/s0954-6111(96)90016-5
15. Kuru T, Lynch JP. Nonresolving or slowly resolving pneumonia. *Clin Chest Med*. 1999;20:623-51. doi: 10.1016/s0272-5231(05)70241-0
16. Menendez R, Torres A. Risk factors for early and late treatment failure in community-acquired pneumonia [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:A560.
17. El-Sohl 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;166:1038-43. doi: 10.1164/rccm.200202-1230C
18. Теницкий А.Ф., Скипин М.В., Зайцев А.А. Внебольничная пневмония у лиц с повышенным риском возникновения заболевания. *Военно-мед. журн*. 2004;6:61 [Tenitskii AF, Skipin MV, Zaitsev AA. Vnebol'nicnaia pnevmonia u lits s povyshennym riskom vozniknovenia zabolevaniia. *Voенno-med. zhurn*. 2004;6:61 (In Russ.)].
19. Mittl RL Jr, Schwab RJ, Duchin JS, et al. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:630-5. doi: 10.1164/ajrccm.149.3.8118630
20. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Медленно разрешающаяся/неразрешающаяся внебольничная пневмония. *РМЖ*. 2009;17(5):361-7 [Sinopal'nikov AI, Zaitsev AA. Medlenno razreshaiushchaisia/nerazreshaiushchaisia vnebol'nicnaia pnevmonia. *RMZh*. 2009;17(5):361-7 (In Russ.)].
21. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58:377-82. doi: 10.1136/thorax.58.5.377
22. Charles PGP. Development of a severity assessment tool for predicting need for ICU admission in patients with community-acquired pneumonia (CAP). 46th ICAAC, San Francisco, 2006.
23. 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-мед. журн*. 2014;335(3):31-8 [Zaitsev AA, Ovchinnikov YuV, Chernov SA, Kondrat'eva TV. Primenenie shkal otsenki tiazhesti sostoianiiia bol'nykh vnebol'nicnoi pnevmoniei u patsientov mladogo vozrasta. *Voенno-med. zhurn*. 2014;335(3):31-8 (In Russ.)].
24. 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;44(2):27-72. doi: 10.1086/511159
25. Metlay J, Waterer G, Long A, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Critical Care Med*. 2019;200. Issue 7:e45-e67. Available at: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201908-1581ST>. Accessed: 25.01.2021
26. Loewen K, Schreiber Y, Kirlew M, et al. Community-associated methicillin resistant Staphylococcus aureus infection: Literature review and clinical update. *Can Fam Physician*. 2017;63(7):512-20. PMID: 28701438
27. Зайцев А.А., Щеголев А.В. Диагностика и лечение тяжелых поражений легких при гриппе А(Н1N1/09): практические рекомендации. *Военно-мед. журн*. 2016;337(3):39-46 [Zaitsev AA, Shchegolev AV. Diagnostika i lechenie tiazhelykh porazhenii legkikh pri griппe A(H1N1/09): prakticheskie rekomendatsii. *Voенno-med. zhurn*. 2016;337(3):39-46 (In Russ.)].

28. 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;33(7):1065-79. doi: 10.1007/s10096-014-2067-1
29. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. New guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(6):1-59.
30. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim W. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):266-75. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046
31. Langford B, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(12):1622-9. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016
32. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 9. М., 2020 [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 9. Moscow, 2020 (In Russ.)].
33. Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В., и др. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. Методические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):91-7 [Zaitsev AA, Chernov SA, Stets VV, et al. Algorithms for the management of patients with a new coronavirus COVID-19 infection in a hospital. Guidelines. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):91-7 (In Russ.)]. doi: 10.26442/20751753.2020.11.200520
34. Chalmers J, Singanayagam A, Hill A. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 2008;121:219-25. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.10.033
35. Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, et al. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2006;32:469-72. doi: 10.1007/s00134-005-0047-8
36. 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;52:2395-402. doi: 10.1128/AAC.00658-07
37. Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Кондратьева Т.В. Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии. *Consilium Medicum*. 2014;16(11):36-41 [Zaitsev AA, Ovchinnikov YuV, Kondrateva TV. Biological markers of inflammation in community-acquired pneumonia. *Consilium Medicum*. 2014;16(11):36-41 (In Russ.)].
38. Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л., и др. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020;22(2):88-91 [Zaitsev AA, Golukhova EZ, Mamalyga ML, et al. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in patients with COVID-19. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020; 22(2):88-91 (In Russ.)]. doi: 10.36488/cmasc.2020.2.88-91
39. Cleland D, Eranki A. Procalcitonin. StatPearls; [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539794>. Accessed: 22.04.2020
40. Elke G, Bloos F, Wilson DC, 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;22(1):79.

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.02.2021



OMNIDOCTOR.RU