

# Внебольничная пневмония у госпитализированных больных: клинические рекомендации

**А.А. Зайцев**<sup>✉1</sup>, ORCID: 0000-0002-0934-7313, e-mail: a-zaicev@yandex.ru

**А.И. Синопальников**<sup>2</sup>, e-mail: aisin@list.ru

<sup>1</sup> Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

## Резюме

Внебольничная пневмония до настоящего времени является краеугольным камнем практического здравоохранения вследствие высокой заболеваемости и смертности. Основным возбудителем внебольничной пневмонии остается *Streptococcus pneumoniae* (30–50%), *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* встречаются в 3–5%. В последние годы актуальной проблемой является распространение среди пневмококков штаммов, устойчивых к действию макролидных антибиотиков (~30%), и изолятов со сниженной чувствительностью к β-лактамам. На страницах международных рекомендаций в настоящее время важное значение в диагностике внебольничной пневмонии отдается биологическим маркерам воспалительного ответа. Так, у пациентов с неопределенным диагнозом «внебольничная пневмония» в случае концентрации С-реактивного белка ≥ 100 мг/л его специфичность в подтверждении диагноза превышает 90%, при концентрации ≤ 20 мг/л диагноз пневмонии является маловероятным. С целью оценки тяжести, прогноза и определения показаний к госпитализации в ОРИТ всем госпитализированным пациентам с внебольничной пневмонией необходимо использовать критерии IDSA/ATS или шкалу SMART-COP. При планировании тактики антимикробной терапии у госпитализированных больных целесообразно рубрифицировать пациентов с учетом факторов риска неэффективности терапии. При отсутствии таковых антибиотиками выбора являются ингибиторзащищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавуланат и др.), ампициллин; альтернативный режим терапии предполагает использование респираторных фторхинолонов. У пациентов с сопутствующими заболеваниями и другими факторами риска инфицирования резистентными микроорганизмами препаратами выбора являются ингибиторзащищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавуланат и др.), цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), респираторные фторхинолоны, у отдельных категорий пациентов могут применяться цефтаролин и эртапенем. В отношении цефтаролина стоит отметить, что его применение в настоящее время является привлекательной стратегией в связи с его широким спектром активности, включая резистентные штаммы пневмококка и *S. aureus*. Отдельное внимание в публикации уделено режимам антимикробной терапии при тяжелой внебольничной пневмонии, отражены критерии оценки эффективности, длительность применения антибиотиков.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, антимикробная терапия, цефтаролин фосамил, клинические рекомендации

**Для цитирования:** Зайцев А.А., Синопальников А.И. Внебольничная пневмония у госпитализированных больных: клинические рекомендации. *Медицинский совет*. 2019;(15):79-88. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-79-88.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Community-acquired pneumonia in hospitalized patients: clinical guidelines

**Andrey A. Zaytsev**<sup>✉1</sup>, ORCID: 0000-0002-0934-7313, e-mail: a-zaicev@yandex.ru

**Aleksandr I. Sinopal'nikov**<sup>2</sup>, e-mail: aisin@list.ru

<sup>1</sup> Acad. N.N. Burdenko The Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense, Moscow, Russia; 3, Gospital'naya pl, Moscow, 105229, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; b. 1, 2/1, Barrikadnaya st, Moscow, 125993, Russia

## Abstract

Community-acquired pneumonia is still the cornerstone of practical public health care due to high morbidity and mortality. *Streptococcus pneumoniae* (30-50%), *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae* remain the main cause of community-acquired pneumonia (3-5%). In recent years, the spread of strains resistant to macrolide antibiotics (~30%) and isolates with reduced sensitivity to β-lactams among pneumococci has been a topical problem. On the pages of international recommendations, biological markers of inflammatory response are of great importance in the diagnosis of community-acquired pneumonia. Thus, in patients with an uncertain diagnosis of «community-acquired pneumonia» in case of concentration of C-reactive protein ≥ 100 mg/l its specificity in confirming the diagnosis exceeds 90%, at a concentration of < 20 mg/l the diagnosis of pneumonia is unlikely. All hospitalized patients with community-acquired pneumonia should use the IDSA/ATS criteria or SMART-COP scale to assess severity, predict and determine admission to intensive care unit. When planning antimicrobial therapy tactics in hospitalized patients, it is advisable to categorize patients taking into account risk factors for ineffective therapy. In the absence of such, choice of antibiotics are inhibitor-proof aminopenicillins (amoxicillin/clavulanate, etc.), ampicillin; the alternative therapy mode involves the use of respiratory fluoroquinolones.

In patients with comorbidities and other risk factors for infection with resistant microorganisms, the drugs of choice are inhibitor-proof aminopenicillins (amoxicillin/clavulanate, etc.), III generation cephalosporins (cefotaxime, ceftriaxone), respiratory fluoroquinolones, and ceftaroline and ertapenem may be used in certain categories of patients. With regard to ceftaroline, it is worth noting that its use is currently an attractive strategy due to its wide range of activities, including resistant strains of pneumococcus and *S. aureus*. Special attention in the publication is paid to antimicrobial therapy modes in case of severe community-acquired pneumonia, the criteria of efficacy assessment and duration of antibiotics application are reflected.

**Keywords:** community-acquired pneumonia, antimicrobial therapy, ceftaroline fosamil, clinical guidelines

**For citation:** Zaytsev A.A., Sinopal'nikov A.I. Community-acquired pneumonia in hospitalized patients: clinical guidelines. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(15):79-88. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-79-88.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Внебольничная пневмония (ВП) относится к числу наиболее распространенных заболеваний и является одной из ведущих причин смерти от инфекционных болезней, особенно среди лиц пожилого и старческого возраста. В данном случае чрезвычайно метким представляется высказывание Вильяма Ослера, сравнивавшего пневмонию с надежным лоцманом человека на пути к его смерти<sup>1</sup>. В настоящее время, по данным официальной статистики, ежегодная заболеваемость ВП в Российской Федерации составляет в среднем 370–400 случаев на 100 тыс. населения, а смертность – 17–18 на 100 тыс. жителей [8]. По данным Всемирной организации здравоохранения, пневмония вместе с тяжелыми случаями гриппозной инфекции занимает 4-е место среди ведущих причин смерти современного человека, забирая ежегодно более 3 млн жизней. В числе основных факторов неблагоприятного исхода при ВП являются возраст пациента, позднее обращение за медицинской помощью, неверная оценка состояния больного и его прогноза, а также неадекватная стартовая антибактериальная терапия.

## ЭТИОЛОГИЯ ВП

Основным возбудителем ВП является *Streptococcus pneumoniae* (30–50% случаев заболевания). *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* обнаруживают в 3–5% [1–3]. В случае нетяжелой ВП в 8–30% случаев встречаются «атипичные» микроорганизмы – *Chlamydia* и *Mycoplasma pneumoniae*. Роль *Legionella pneumophila* в РФ остается невысокой, однако при тяжелом течении заболевания стоит помнить о вероятности инфицирования данным микроорганизмом. В значительно более редких случаях в микробиологических находках встречается *Pseudomonas aeruginosa*, как правило вызывающая пневмонию у больных муковисцидозом, бронхоэктатической болезнью, пациентов с иммунодефицитом. В случае аспирационной пневмонии высока вероятность инфицирования анаэробами.

В рамках клинических исследований в значительном числе случаев (~50%) обнаруживают два и более возбу-

дителей: чаще всего это сочетание *Streptococcus pneumoniae* с *Chlamydia* и *Mycoplasma pneumoniae*, а также комбинация типичных возбудителей ВП с различными респираторными вирусами (вирусы гриппа, коронавирусы, метапневмовирус, аденовирусы). Стоит отметить, что, на наш взгляд, в подавляющем числе случаев речь идет не о значимом вкладе вирусной инфекции в возникновение пневмонии (поражение в рамках вирусной инфекции респираторных отделов легких), а о развитии бактериальной пневмонии на фоне течения острой респираторной вирусной инфекции.

Для некоторых микроорганизмов (*S. viridans*, *S. epidermidis* и другие коагулаза-негативные стафилококки, *Enterococcus spp.*, *Neisseria spp.*, *Candida spp.*) нехарактерно развитие бронхолегочного воспаления. Их выделение из мокроты с высокой степенью вероятности свидетельствует о контаминации материала микрофлорой верхних отделов дыхательных путей [1].

Этиология ВП различается в зависимости от возраста больных, тяжести заболевания, наличия у пациента коморбидной патологии, а также зависит от предшествующей системной антибиотикотерапии (прием за последние 3 мес. антибактериальных препаратов). С практической точки зрения важно выделять так называемые факторы риска неэффективности терапии, среди которых: прием за последние 3 мес. антимикробных препаратов (АМП) ≥ 2 дней, наличие госпитализаций по любому поводу в течение ≥ 2 сут. в предшествующие 90 дней, а также наличие у пациента сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, СД, ХСН, хроническая болезнь почек (ХБП) со снижением скорости клубочковой фильтрации, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение), – и другие факторы: пребывание в домах престарелых или других учреждениях длительного ухода, в/в инфузионная терапия, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней. В случае наличия у пациента соответствующих факторов риска возрастает роль участия в возникновении пневмонии резистентных штаммов *S. pneumoniae*, а также грамотрицательных микроорганизмов – *H. influenzae* и *K. pneumoniae*, обладающих механизмами антибиотикорезистентности, а также *S. aureus* [1–4]. Напротив, у пациентов с нетяжелой ВП без указания на данные факторы основными возбудителями являются штаммы пневмококка, обладающие природной чувствительностью к антибиотикам, и атипичные микроорганизмы и их сочетания (табл. 1).

<sup>1</sup> «Pneumonia... captain of the men of death» (From: W. Osler. The Principles and Practice of Medicine. 4th ed. New York: Appleton; 1901. p. 108).

● **Таблица 1.** Структура возбудителей ВП с учетом тяжести заболевания и места лечения [1, 3]

● **Table 1.** Structure of community-acquired pneumonia pathogens, taking into account the severity of the disease and the place of treatment [1, 3]

Возбудитель	Частота выявления, %		
	Амбулаторно	Стационар	ОРИТ
<i>S. pneumoniae</i>	38	27	28
<i>M. pneumoniae</i>	8	5	2
<i>H. influenzae</i>	13	6	7
<i>C. pneumoniae</i>	21	11	4
<i>S. aureus</i>	1,5	3	9
Enterobacterales	0	4	9
<i>P. aeruginosa</i>	1	3	4
<i>Legionella spp.</i>	0	5	12
<i>C. burnetii</i>	1	4	7
Респираторные вирусы	17	12	3
Не установлен	50	41	45

Поражение легких (первичная вирусная пневмония) может быть обусловлено респираторными вирусами (вирусы гриппа, парагриппа, коронавирусы, респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус человека, бокавирус человека и др.) [1, 5]. Необходимо отметить, что в данной ситуации этот термин («пневмония») не отражает в полной мере морфологию, клинко-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 бронхопневмонии с последующим присоединением бактериальной инфекции (пневмония). На практике в подобного рода клинической ситуации очень важно предположить на основании характерных клинко-рентгенологических критериев инфицирование респираторными вирусами, сформировать правильный диагноз (например, грипп А, тяжелое течение, осложненный ОРДС, ОДН) и спланировать актуальную тактику ведения пациента (респираторная поддержка, противовирусная терапия и др.) [5].

Необходимо заметить, что рост актуальности тяжелых поражений легких в рамках вирусной инфекции в большинстве своем обусловлен пандемическим вирусом гриппа А/Н1N1, способным вызывать поражение легочной ткани с развитием ОРДС и быстро прогрессирующей ОДН [5].

С клинической точки зрения важно различать первично вирусное поражение легких и вторичную бактериальную пневмонию (вирусно-бактериальная пневмония), которая может сочетаться с первичным вирусным поражением легких или быть самостоятельным поздним осложнением гриппа [5].

Дополняя данный раздел, стоит заметить, что до настоящего времени большинством авторов [2–7] отмечается тот факт, что в основном именно вирусы гриппа ответственны

за подавляющее число случаев первичного вирусного поражения легких, тогда как роль аденовирусной инфекции или других респираторных вирусов в рамках данной клинической ситуации является крайне невысокой. Безусловно, роль вирусной инфекции в этиологии поражения легких в будущем будет только расширяться, но, более чем вероятно, за счет метапневмовируса, коронавируса, респираторно-синцитиального вируса, обладающих тропностью к эпителию нижних отделов респираторного тракта.

Наиболее частыми возбудителями вторичной бактериальной пневмонии у пациентов с гриппом являются *S. pneumoniae* и *S. aureus* [1, 5], что, очевидно, должно побудить практического врача сделать выбор в пользу защищенных аминопенициллинов, респираторных хинолонов и цефтаролина, т. е. препаратов, обладающих высокой активностью в отношении актуальных возбудителей.

## РЕЗИСТЕНТНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ

В последние годы крайне актуальной проблемой для РФ является распространение среди пневмококков штаммов, устойчивых к действию макролидных антибиотиков, и изолятов со сниженной чувствительностью к  $\beta$ -лактамам. Известно, что уровень устойчивости *S. pneumoniae* к аминопенициллинам остается невысоким – 1,4%, но крайне негативным является факт дальнейшего увеличения частоты выявления резистентных к цефалоспорином 3-го поколения штаммов пневмококка – 5,3% (умеренно резистентные штаммы – 2,8%). *S. pneumoniae*, включая пенициллинорезистентные штаммы (ПРП), сохраняет чувствительность к цефтаролину, линезолиду, ванкомицину, респираторным фторхинолонам. Однако резистентность пневмококка к макролидам и линкозамидам достигает крайне высоких цифр – 18,2 и 27,4% соответственно [1].

В последние годы наблюдается распространение внебольничных метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* (CA-MRSA), вызывающих крайне тяжелые случаи заболевания [8]. Пневмония, вызванная CA-MRSA, возникает у молодых людей, сопровождается высокой летальностью и развитием жизнеугрожающих осложнений (деструктивные изменения, эмпиема плевры и др.) [9]. По мнению экспертов, значение CA-MRSA в РФ остается невысоким, но вызывает проблему распространения во внебольничных условиях нозокомиальных штаммов MRSA [1]. В числе факторов риска MRSA – недавно перенесенные оперативные вмешательства, госпитализации или пребывание в доме престарелых, наличие постоянного внутривенного катетера, диализ [10].

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ ВП

В последние годы важное значение в диагностике ВП отдается биологическим маркерам воспалительного ответа. Так, на страницах международных рекомендаций всем больным с ВП рекомендуется исследование уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови [11]. Уровень СРБ коррелирует с тяжестью течения, распро-

страненностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при ВП [12, 13]. Отсутствие значимого снижения уровня СРБ на фоне проводимого лечения у госпитализированных пациентов с ВП является предиктором более высокой летальности.

Наиболее ценным является исследование уровня СРБ у пациентов с неопределенным диагнозом ВП. Так, при концентрации  $\geq 100$  мг/л его специфичность в подтверждении диагноза превышает 90%. Напротив, при концентрации  $\leq 20$  мг/л диагноз пневмонии является маловероятным [1, 11–13]. Количественное исследование другого воспалительного биомаркера – прокальцитонина не продемонстрировало значимых преимуществ при ВП по сравнению с СРБ: учитывая высокую стоимость и ограниченную доступность теста в РФ, его рутинное использование не рекомендуется [1].

Таким образом, в определении СРБ нуждаются все пациенты с подозрением на ВП при невозможности выполнения им рентгенологического исследования, а также пациенты, госпитализированные по поводу ВП в стационар. Исследование уровня СРБ позволяет проводить дифференциальную диагностику с альтернативными процессами и биомаркер-контролируемую терапию, которая обладает рядом несомненных преимуществ (снижение длительности применения антибиотиков, меньшее количество нежелательных явлений) [11, 13].

Всем пациентам с подозрением на ВП рекомендуется пульсоксиметрия с измерением  $SpO_2$  для выявления ДН и оценки выраженности гипоксемии [1–4]. Пульсоксиметрия является простым и надежным скрининговым методом, позволяющим выявлять пациентов с гипоксемией, нуждающихся в респираторной поддержке, и оценивать ее эффективность.  $SaO_2 < 92\%$  является признаком острой дыхательной недостаточности и показанием для ведения пациента в условиях ОРИТ.

Всем госпитализированным пациентам с ВП рекомендуется бактериоскопия и культуральное исследование респираторного образца – мокрота или трахеобронхиальный аспират (у пациентов, находящихся на ИВЛ).

Всем пациентам с тяжелой ВП рекомендуется проведение тестов на пневмококковую и легионеллезную антигенурию [1–4].

Привлечение ПЦР-диагностики с целью выявления вируса гриппа должно проводиться всем пациентам с тяжелой ВП во время эпидемии гриппа в регионе либо при наличии клинических или эпидемиологических данных, свидетельствующих о возможном инфицировании. В качестве клинического материала при подозрении на грипп используются мокрота или инвазивные респираторные образцы (БАЛ, трахеальный аспират), при невозможности их получения – мазки из носоглотки и задней стенки глотки.

## ВЫБОР МЕСТА ЛЕЧЕНИЯ И ОЦЕНКА ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ С ВП

Принципиальное значение имеет правильная первоначальная оценка тяжести состояния больного и прогноза

заболевания, т. к. это определяет выбор места лечения (амбулаторно, госпитализация в отделение общего профиля или ОРИТ), объем планируемых диагностических и лечебных мероприятий [1, 4]. Для оценки тяжести и определения показаний к госпитализации в ОРИТ всем госпитализированным пациентам с ВП необходимо использовать критерии IDSA/ATS или шкалу SMART-COP (табл. 2). Шкала SMART-COP/SMART-CO при оценке потребности госпитализации в ОРИТ не уступает критериям IDSA/ATS. Шкала SMART-COP выявляет пациентов, нуждающихся в интенсивной респираторной поддержке и инфузии вазопрессоров с целью поддержания адекватного уровня АД [14]. По данным собственного исследования, прогностическая ценность шкалы SMART-CO у молодых пациентов является крайне высокой [15].

● **Таблица 2.** Шкала SMART-COP/SMART-CO [14]

● **Table 2.** Scale SMART-COP/SMART-CO [14]

	Значение показателя	Баллы
<b>S</b>	Систолическое АД < 90 мм рт. ст.	2
<b>M</b>	Мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме ОГК	1
<b>A</b>	Содержание альбумина в плазме крови < 3,5 г/дл*	1
<b>R</b>	ЧДД $\geq 25$ /мин в возрасте < 50 лет и > 30/мин в возрасте > 50 лет	1
<b>T</b>	ЧСС $\geq 125$ /мин	1
<b>C</b>	Нарушение сознания	1
<b>O</b>	Оксигенация: • $PaO_2^* < 70$ мм рт. ст. или $SpO_2 < 94\%$ или $PaO_2/FiO_2 \leq 333$ в возрасте $\leq 50$ лет • $PaO_2^* < 60$ мм рт. ст. или $SpO_2 < 90\%$ или $PaO_2/FiO_2 < 250$ в возрасте > 50 лет	2
<b>P</b>	$pH^*$ артериальной крови < 7,35	2
<b>Общее кол-во баллов</b>		

\* Не оцениваются в шкале SMART-CO.

Примечания: 1. 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 – очень высокий риск (2 из 3).

2. SMART-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 и более балла – очень высокий риск (1 из 3).

Критерии IDSA/ATS (Американское торакальное общество и Американское общество инфекционных болезней) основаны на использовании двух больших и девяти малых критериев (табл. 3) [2, 16]. Наличие одного большого или трех малых критериев является показанием к госпитализации пациента в ОРИТ.

## АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ ВП

Основной мишенью лечения ВП является виновный возбудитель, эрадикация которого приводит к выздоровлению. Таким образом, всем пациентам с пневмонией в как можно более короткие сроки должна назначаться антибактериальная терапия. Очевидно, что конечный результат лечения во многом зависит от правильно выбранного антибиотика и оптимальной продолжитель-

● **Таблица 3.** Критерии IDSA/ATS, определяющие показания к госпитализации в ОПИТ [2, 16]

● **Table 3.** IDSA/ATS criteria for admission to intensive care unit [2, 16]

**Большие критерии:**

- Выраженная ДН, требующая ИВЛ
- Септический шок (необходимость введения вазопрессоров)

**Малые критерии\*:**

- ЧДД  $\geq 30$ /мин
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$
- Мультилобарная инфильтрация
- Нарушение сознания
- Уремия (остаточный азот мочевины\*\*  $\geq 20$  мг/дл)
- Лейкопения (лейкоциты  $< 4 \times 10^9/\text{л}$ )
- Тромбоцитопения (тромбоциты  $< 100 \times 10^{12}/\text{л}$ )
- Гипотермия ( $< 36^\circ\text{C}$ )
- Гипотензия, требующая интенсивной инфузионной терапии

Примечание. Наличие одного большого или трех малых критериев является показанием к госпитализации пациента в ОПИТ.

\* Могут 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. – \*\* Остаточный азот мочевины = мочевины, ммоль/л/2,14.

ности его введения, надежно гарантирующих достижение микробной эрадикации. Основными ориентирами при выборе антимикробного препарата являются: анализ клинко-эпидемиологической ситуации (наиболее вероятные возбудители ВП), региональная ситуация по антибиотикорезистентности, оценка безопасности применения антибиотика, его фармакокинетические характеристики, комплаентность [17] больного, экономические показатели лечения. Стартовая терапия всегда осуществляется эмпирически с учетом факторов, определяющих спектр потенциальных возбудителей и профиль антибиотикорезистентности (предшествующая антибиотикотерапия).

Стратификация госпитализированных больных в настоящее время предполагает учет факторов риска неэффективности терапии (табл. 4). К первой группе относят пациентов без хронических сопутствующих заболеваний и факторов риска инфицирования редкими и/или полирезистентными возбудителями, второй – с наличием таковых (прием системных АБП  $\geq 2$  дней в течение последних 3 мес., пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитализаций по любому поводу в течение  $\geq 2$  сут. в предшествующие 90 дней, в/в инфузионная терапия, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней) [1].

Антибиотиками выбора у пациентов без факторов риска являются ингибиторзащищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавуланат и др.), у отдельной группы пациентов с хорошим прогнозом возможно применение ампициллина (необходимо отметить, что для данного препарат необходимо 4-кратное введение в течение суток), а альтернативная терапия – респираторные фторхинолоны (их применение у данной категории целесообразно в случае лекарственной непереносимости бета-лактамов) [1].

У пациентов с сопутствующими заболеваниями и другими факторами риска инфицирования резистентными микроорганизмами препаратами выбора являются ингибиторзащищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавуланат и др.), цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), респираторные фторхинолоны, у отдельных категорий пациентов могут применяться цефтаролин и эртапенем.

Рутинное назначение комбинированной терапии « $\beta$ -лактамы + макролид per os» при нетяжелой ВП в стационаре нецелесообразно [1]. Дополнительное назначение макролидов может быть востребовано при наличии клинических/эпидемиологических данных, которые с высокой степенью вероятности свидетельствуют о ВП, вызванной *M. pneumoniae* или *C. pneumoniae*.

Цефтаролин рекомендовано использовать в случае наличия индивидуальных факторов риска инфицирования резистентными штаммами пневмококка. Кроме того, его применение является оправданным при пневмонии, развившейся на фоне гриппозной инфекции (высокий риск *S. aureus*) [1, 4, 5]. Стоит заметить, что в настоящее время применение цефтаролина в случае нетяжелой ВП у госпитализированных больных с индивидуальными факторами риска полирезистентных пневмококков зафиксировано на страницах большинства международных и национальных рекомендаций по ведению больных с ВП. Например, в рекомендациях Американского торакального общества и Общества по инфекционным заболеваниям США (ATS/IDSA) цефтаролин включен в перечень бета-лактамов для эмпирической терапии госпитализированных пациентов с ВП как тяжелого, так и нетяжелого течения [16].

● **Таблица 4.** Антибактериальная терапия нетяжелой ВП в стационаре [1]

● **Table 4.** Antibacterial therapy of non-heavy community-acquired pneumonia in hospital [1]

Группа	Препараты выбора	Альтернатива
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний*, не принимавших за последние 3 мес. АМП $\geq 2$ дней и не имеющих других факторов риска**	амоксциллин/клавуланат, амоксциллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам в/в, в/м ампициллин в/в, в/м	левофлоксацин, моксифлоксацин, в/в
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями*, и/или принимавших за последние 3 мес. АМП $\geq 2$ дней, и/или имеющих другие факторы риска**	амоксциллин/клавуланат, амоксциллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам в/в, в/м, или цефотаксим, цефтриаксон в/в, в/м, или левофлоксацин, моксифлоксацин в/в, или цефтаролин*** в/в, или эртапенем**** в/в, в/м	

\* ХОБЛ, СД, ХСН, ХБП, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение. – \*\* 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  $\geq 2$  сут. в предшествующие 90 дней, в/в инфузионная терапия, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней. – \*\*\* Предпочтителен при высокой распространенности ПРП в регионе или наличии индивидуальных факторов риска инфицирования ПРП. – \*\*\*\* Использовать по ограниченному показанию: пациенты из учреждений длительного ухода, наличие факторов риска аспирации, пожилой и старческий возраст с множественной сопутствующей патологией.

Цефтаролин (активный метаболит цефтаролина фосамила) – цефалоспорин, относимый к 5-му поколению этого класса антибиотиков, отличительными особенностями которого являются активность против MRSA и *S. pneumoniae*, устойчивых к пенициллину и другим цефалоспорином [18–19]. В основе антимикробного действия цефтаролина лежит ингибирование пенициллинсвязывающих белков (ПСБ) бактериальной стенки, что обуславливает нарушение ее новообразования и, как следствие этого, лизис микроба. Установлено, что ПСБ у различных видов микроорганизмов демонстрируют известную структурную и функциональную гетерогенность [20]. В этой связи важно подчеркнуть, что цефтаролин характеризуется высокой степенью сродства к ПСБ-2а, ответственным за развитие устойчивости *S. aureus* к метициллину (MRSA), равно как и к ПСБ-1а, -2b, -2х и -3, определяющим чувствительность к антибиотикам метициллинчувствительного *S. aureus* (MSSA) и *S. pneumoniae* [21]. При этом аффинность нового цефалоспорина к указанным ПСБ превосходит таковую оксациллина и цефтриаксона, являющихся общепринятыми стандартами терапии MSSA и *S. pneumoniae*-инфекций соответственно.

Цефтаролин высокоактивен также в отношении таких этиологически значимых патогенов, как *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* [22]. Очевидно, что одним из важнейших преимуществ цефтаролина над другими β-лактамами является его антистафилококковая активность, включая и лекарственно-устойчивые штаммы возбудителя. Например, при изучении 152 изолятов внебольничного MRSA было установлено, что минимальная подавляющая концентрация антибиотика в отношении 90% изучаемых штаммов (МПК90) оказалась равной 0,5 мкг/мл, в 64 раза превосходя активность цефтриаксона [23]. Выполненные в последующем исследования *in vitro* и *in vivo* подтвердили активность цефтаролина и в отношении штаммов, нечувствительных к ванкомицину и даптомицину [24].

Однако очевидно, что применительно к лечению больных ВП особое значение приобретает активность цефтаролина в отношении ведущего возбудителя заболевания – *S. pneumoniae*, в т. ч. и его лекарственно-устойчивых штаммов. Активность цефтаролина распространяется не только на пенициллинчувствительные пневмококки, но и промежуточно устойчивые и устойчивые штаммы, в отношении которых МПК90 антибиотика составляла 0,06, 0,13 и 0,25 мкг/мл соответственно, существенно превосходя антипневмококковый потенциал цефтриаксона [18]. Цефтаролин сохраняет также активность в отношении штаммов *S. pneumoniae*, устойчивых к амоксициллину, эритромицину, цефотаксиму [25, 26].

В ходе исследований препарат продемонстрировал высокую клиническую эффективность при лечении пациентов с ВП [27–33], не уступая цефтриаксону как по ранней (69,5% vs. 59,4% на 4-е сут. терапии), так и по конечной клинической эффективности (84,3% vs. 77,7%) [27–29]. А в группе пациентов с ВП пневмококковой этиологии эффективность цефтаролина составила 85,5% (68,6% в группе больных, получавших цефтриаксон). В ходе еще одного

многоцентрового исследования, включившего 771 пациента с ВП, эффективность цефтаролина составила 84,1%, тогда как цефтриаксон был эффективен в 74,2% [30].

В метаанализе, включившем три исследования по ВП, цефтаролин оказался более эффективен, чем цефтриаксон [31].

В исследовании, проведенном Maggiore С. с соавт. в 2015 г., клиническая эффективность цефтаролина при лечении пациентов с ВП в отделении общего профиля составила 85%, а в ОРИТ – 68%. Стоит заметить, что клиническая эффективность цефтаролина у пациентов, получающих препарат в качестве второй линии, составила 84% в ОРИТ и 86% в коечном отделении [32].

В российском исследовании цефтаролин (плюс макролид) при тяжелой ВП продемонстрировал высокую клиническую эффективность – 90,4%, тогда как эффективность лечения с применением комбинации «цефалоспорин 3-го поколения + макролид» составила 52,9% [33].

В авторитетном метаанализе было показано, что цефтаролин демонстрирует совокупную высокую эффективность (81,2%) как при ВП, так и при нозокомиальной пневмонии и пневмонии, связанной с оказанием медицинской помощи [34].

При проведении ретроспективного анализа цефтаролин продемонстрировал более высокую эффективность в лечении ВП различной степени тяжести, вызванной *S. aureus*, *S. pneumoniae* и *H. influenzae* по сравнению с левофлоксацином и цефтриаксоном [35].

Стоит отметить, что цефтаролин демонстрирует хороший профиль безопасности, в т. ч. при повышении дозы до 1800 мг/сут, что имеет важное значение при лечении тяжелой ВП [36]. Таким образом, применение цефтаролина с его широким спектром активности, включая резистентные штаммы пневмококка и *S. aureus*, является привлекательной альтернативой стандартным схемам антибиотикотерапии ВП [33, 37].

В случае тяжелой ВП (лечение в условиях ОРИТ) выбор режима терапии зависит от наличия факторов риска инфицирования *P. aeruginosa* и предполагаемой/документированной аспирации (табл. 5). Соответственно, у пациентов без факторов риска инфицирования *P. aeruginosa* и предполагаемой/документированной аспирации терапией выбора является комбинация ингибиторзащищенных аминопенициллинов, цефалоспоринов без антисинегнойной активности, респираторных фторхинолонов или эртапенема с макролидом в/в [38]; альтернативой – комбинация респираторного хинолона с цефотаксимом или цефтриаксоном [1].

Стоит отметить, что реальная клиническая практика изобилует неоправданным в данной ситуации назначением карбапенемов, в частности меропенема, у больных с ВП, не имеющих факторов риска синегнойной инфекции, что характеризуется значительным числом серьезных нежелательных явлений (судорожный синдром, токсический гепатит, антибиотик-ассоциированная диарея и др.).

Напротив, если у больных имеются факторы риска инфицирования *P. aeruginosa*, применяются антибиотики с

● **Таблица 5.** Рекомендации по эмпирической антимикробной терапии тяжелой ВП [1]

● **Table 5.** Guidelines for empirical antimicrobial therapy of severe community-acquired pneumonia [1]

<b>Пациенты без факторов риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> * 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>Пациенты с факторами риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> *</b>
Пиперациллин/тазобактам, меропенем, имипенем в/в + цiproфлоксацин или левофлоксацин в/в** или Пиперациллин/тазобактам, меропенем, имипенем/циластатин в/в + азитромицин, или кларитромицин в/в, или моксифлоксацин, или левофлоксацин в/в ± аминогликозид II–III поколения*** в/в
<b>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 АБТ могут назначаться осельтамивир**** внутрь или занамивир ингаляционно (см. комментарии в тексте)

\* Длительная терапия системными ГКС в фармакодинамических дозах, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, недавний прием системных АБП. – \*\* Левофлоксацин назначается в дозе 500 мг 2 раза в сутки. – \*\*\* Могут использоваться гентамицин, амикацин, тобрамицин; выбор препарата зависит от региональных/локальных данных чувствительности *P. aeruginosa*. – \*\*\*\* У пациентов, нуждающихся в ИВЛ, при наличии бронхообструктивных заболеваний предпочтение следует отдавать осельтамивиру.

антисинегнойной активностью (пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем) в сочетании с цiproфлоксацином или левофлоксацином; β-лактамы с антисинегнойной активностью могут комбинироваться с аминогликозидами II–III поколения и макролидами либо респираторными фторхинолонами.

При документированной/предполагаемой аспирации препаратами выбора являются ингибиторзащищенные β-лактамы, карбапенемы либо комбинация цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности с клиндамицином или метронидазолом.

В дополнение к антибиотикам у пациентов с клиническими симптомами, предполагающими инфицирование вирусами гриппа, рекомендуется назначение ингибиторов нейраминидазы – осельтамивира или занамивира [1, 4]. Ингибиторы нейраминидазы должны назначаться эмпирически пациентам с ВП, находящимся в критическом состоянии в период сезонного подъема заболеваемости гриппом в регионе. При эмпирическом назначении терапии целесообразно отменить в случае отрицательного результата исследования респираторных образцов на грипп методом ПЦР.

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

Первоначальная оценка эффективности антибактериальной терапии должна проводиться через 48–72 часа после начала лечения. Основными критериями эффективности в эти сроки являются снижение температуры тела, выраженности интоксикации, дыхательной и полиорганной недостаточности. Если у пациента сохраняются высокая лихорадка и интоксикация, прогрессируют симптомы заболевания или развиваются осложнения, антибиотикотерапия расценивается как неэффективная. В этом случае необходимо в обязательном порядке тщательно пересмотреть анамнестические, эпидемиологические и клинико-рентгенологические данные, что позволит уточнить альтернативную этиологию заболевания, провести дообследование больного для уточнения диагноза или выявления возможных осложнений ВП (рентгенография, КТ, ультразвуковое исследование плевральных полостей, ФБС, ЭхоКГ, осмотр ЛОР-специалистом и пр.), проанализировать результаты доступных к этому моменту микробиологических исследований [1, 4] и только после этого принять решение о модификации режима антимикробной терапии.

Неоправданное изменение режимов антимикробной терапии (лихорадочная смена через 24 ч, подключение третьего антибиотика) не сопровождается положительными эффектами, а ведет лишь к формированию антибиотикорезистентных штаммов, появлению нежелательных явлений, в т. ч. тяжелых, а порой сопровождается значительным ухудшением состояния больного.

Крайне полезным для оценки эффективности терапии является определение СРБ на 3–4-й день от начала лечения. Повышение концентрации СРБ или снижение менее чем на 50% через 72–96 ч свидетельствует о неэффективности терапии и плохом прогнозе [4, 12–13].

## ДЛИТЕЛЬНОСТЬ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

При нетяжелой ВП антибактериальная терапия может быть завершена по достижении стойкой нормализации температуры тела, наблюдаемой в течение 3 сут., при положительной динамике других симптомов заболевания. При таком подходе длительность лечения составляет 7–10 дней. В случае наличия клинических и/или эпидемиологических данных о микоплазменной или хламидийной этиологии ВП продолжительность терапии (макролиды, респираторные фторхинолоны) должна составлять 14 дней.

При тяжелой ВП неуточненной этиологии рекомендован 10-дневный курс антибактериальной терапии (выбор оптимальной продолжительности лечения определяется индивидуально) [1, 4]. Более длительные курсы лечения (14–21 день) рекомендуются при развитии осложнений заболевания (эмпиема, абсцесс), наличии внегочечных очагов инфекции, инфицировании такими возбудителями, как *S. aureus*, *Legionella spp.*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* [1, 2, 4, 16].

Хорошим методом определения оптимальной продолжительности АБТ является биомаркер-контролируемое

применение антибиотиков. Так, одним из важных критериев отмены является снижение СРБ более чем на 70% от исходного уровня (как правило, на фоне эффективной терапии уровень СРБ на 5–7-е сут. ниже 20 мг/л) [13].

Длительность применения противовирусных препаратов (осельтамивир, занамивир) обычно составляет 5–10 дней.

## ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВП

Стоит отметить, что до настоящего времени в реальной клинической практике сохраняется ряд ошибок при ведении больных с ВП. Очевидно, что это нерациональная тактика стартовой антимикробной терапии, неоправданная модификация лечения, а также (по собственным наблюдениям) избыточная водная нагрузка (неоправданная дезинтоксикационная терапия) и запаздывающая тактика респираторной поддержки в случае тяжелой ВП [39].

Завершая разговор о клинических рекомендациях по ведению пациентов с ВП, необходимо заметить, что 25.12.2018 г. внесены изменения в федеральный закон

№489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций»<sup>2</sup>. В данных документах актуализирована роль клинических рекомендаций, уточнено, что по каждому заболеванию может быть одобрено и утверждено не более одного документа. Принципиальное значение уделено тому факту, что назначение и применение лекарственных препаратов, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи или не предусмотренных соответствующей клинической рекомендацией, допускается только в случае наличия медицинских показаний (по жизненным показаниям, индивидуальная непереносимость) по решению врачебной комиссии.



Поступила / Received 17.10.2019  
Отрецензирована / Review 31.10.2019  
Принята в печать / Accepted 05.11.2019

<sup>2</sup> Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72036974/>.

## Список литературы

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов П.С. с соавт. *Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации PPO и МАКМАХ*, 2018.
2. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A., Bartlett J.G., Campbell G.D., Dean N.C. 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.
3. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67(1):71-79. doi: 10.1136/thx.2009.129502.
4. Овчинников Ю.В., Зайцев А.А., Синопальников А.И., Крюков Е.В., Харитонов М.Ю., Чернов С.А., Макаревич А.М. Внебольничная пневмония у военнослужащих: тактика ведения и антимикробная терапия. *Военно-медицинский журнал*. 2016;337(3):4-14. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26906628>.
5. Зайцев А.А., Щеголев А.В. Диагностика и лечение тяжелых поражений легких при гриппе А(H1N1/09): практические рекомендации. *Военно-медицинский журнал*. 2016;337(3):39-46. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26906633>.
6. Quah J., Jiang B., Tan P.C., Siau C., Tan T.Y. Impact of microbial Aetiology on mortality in severe community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):451. doi: 10.1186/s12879-018-3366-4.
7. Torres A., Blasi F., Peetermans W.E., Viegi G., Welte T. 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):1065-1079. doi: 10.1007/s10096-014-2067-1.
8. Thomas R., Ferguson J., Coombs G., Gibson P.G. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia: a clinical audit. *Respirology*. 2011;16(9):926-931. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.01965.x.
9. Vardakas K.Z., Matthaiou D.K., Falagas M.E. Incidence, characteristics and outcomes of patients with severe community-acquired-MRSA pneumonia. *Eur Respir J*. 2009;34:1148-1158. doi: 10.1183/09031936.00041009.
10. Loewen K., Schreiber Y., Kirlew M., Bocking N., Kelly L. Community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection: Literature review and clinical update. *Can Fam Physician*. 2017;63(7):512-520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/28701438>.
11. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., Garau J., Huchon G., Ieven M., et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(Suppl 6):E1-59. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x.
12. Nseir W., Farah R., Mograbi J., Makhoul N., et al. Impact of serum C-reactive protein measurements in the first 2 days on the 30-day mortality in hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *J Crit Care*. 2013;28:291-295. doi: 10.1016/j.jccr.2012.09.012.
13. Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Кондратьева Т.В. Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии. *Consilium Medicum*. 2014;16(11):36-41. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22789916>.
14. Charles P.G., Wolfe R., Whitby M., Fine M.J., Fuller A.J., Stirling R., et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008;47(4):375-384. doi: 10.1086/589754.
15. 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;335(3):31-38. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22445925>.
16. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., Anzueto A., Brozek J., Crothers K. et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45-e67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST.
17. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Комплаентность пациентов с инфекциями дыхательных путей. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2008;10(1):50-59. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11575741>.
18. Iizawa Y., Nagai J., Ishikawa T., Hashiguchi S., Nakao M., Miyake A., Okonogi K. In vitro antimicrobial activity of T-91825, a novel anti-MRSA cephalosporin, and in vivo anti-MRSA activity of its prodrug, TAK-599. *J Infect Chemother*. 2004;10:146-156. doi: 10.1007/s10156-004-0309-3.
19. Sader H.S., Fritsche T.R., Kaniga K., Ge Y., Jones R.N. Antimicrobial activity and spectrum of PPI-0903M (T-91825), a novel cephalosporin, tested against a worldwide collection of clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(4):3501-3512. doi: 10.1128/AAC.49.8.3501-3512.2005.
20. Ghuyens J.M. Molecular structures of penicillin-binding proteins and  $\beta$ -lactamases. *Trends Microbiol*. 1994;2(2):372-380. doi: 10.1016/0966-842x(94)90614-9.
21. Kosowska-Shick K., McGhee P., Appelbaum P. Affinity of ceftriaxone and other  $\beta$ -lactams for penicillin-binding proteins of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(4):170-1677. doi: 10.1128/AAC.00019-10.
22. Goodman J.J., Martin S.I. Critical appraisal of ceftriaxone in the management of community-acquired bacterial pneumoniae and skin infections. *Therapeut Clin Risk Managem*. 2012;8(8):149-156. doi: 10.2147/TCRM.S17413.
23. Sader H.S., Fritsche T.R., Jones R.N. Antimicrobial activities of ceftriaxone and ME1036 tested against clinical strains of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(11):1153-1155. doi: 10.1128/AAC.01351-07.

24. Jacqueline C., Amador G., Batard E., Le Mabeccue V., Miègeville A.F., Biek D., Caillon J., Potel G. Comparison of ceftaroline fosamil, daptomycin and tigecycline in an experimental rabbit endocarditis model caused by methicillin-susceptible, methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 2011;(6):863-866. doi: 10.1093/jac/dkr019.
25. Fenoll A., Aguilar L., Robledo O., Giménez M.J., Granizo J.J., Biek D., et al. In vitro activity of ceftaroline against *Streptococcus pneumoniae* isolates exhibiting resistance to penicillin, amoxicillin, and cefotaxime. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;(52):4209-4210. doi: 10.1128/AAC.00712-08.
26. Green K., McGeer A., Rudnick W., Pong-Porter S., Patel S.N., Low D.E. In vitro activity of ceftaroline, ceftobiprole and cethromycin against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* collected from across Canada between 2003 and 2008. *J Antimicrob Chemother.* 2009;(64):659-660. doi: 10.1007/s00284-014-0622-8.
27. File T.M., Low D.E., Eckburg P.B., Talbot G.H., Friedland H.D., Lee J., et al. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, double blind, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2010;(51):1395-405. doi: 10.1086/657313.
28. Eckburg P., Friedland H., Llorens L., Smith A., Witherell G., Laudano J., Thyse D. Day 4 Clinical Response of Ceftaroline Fosamil Versus Ceftriaxone for Community-Acquired Bacterial Pneumonia. *Infect Dis Clin Pract.* 2012;20(4):254-620. doi: 10.1097/IPC.0b013e318255d65f.
29. Rank D., Friedland H., Laudano J. Integrated safety summary of focus 1 and focus 2 trials: phase iii randomized, double-blind studies evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(Suppl 3):iii53-9. doi: 10.1093/jac/dkr099.
30. Zhong N.S., Sun T., Zhuo C., D'Souza G., Lee S.H., Lan N.H. et al. Ceftaroline fosamil versus ceftriaxone for the treatment of Asian patients with community-acquired pneumonia: a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority with nested superiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(2):161-171. doi: 10.1016/S1473-3099(14)71018-7.
31. El Hajj M., Turgeon R., Wilby K. Ceftaroline fosamil for community-acquired pneumonia and skin and skin structure infections: a systematic review. *Int J Clin Pharm.* 2017;39(1):26-32. doi: 10.1007/s11096-016-0417-z.
32. Maggioro C., Vazquez J.A., Guervil D.J., Ramani A., Jandourek A., Cole P., Friedland H.D. Ceftaroline fosamil for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia in the intensive care unit. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;(11):557-63. doi: 10.2147/TCRM.S75191.
33. Зайцев А.А., Кондратьева Т.В., Макаревич А.М., Смирнов А.Д. Анализ клинической эффективности и безопасности цефтаролина фосамила в лечении больных внебольничной пневмонией тяжелого течения. *Практическая пульмонология.* 2016;(2):72-79. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27187212>.
34. Sotgiu G., Aliberti S., Gramegna A., et al. Efficacy and effectiveness of Ceftaroline Fosamil in patients with pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2018;19(1):205. doi: 10.1186/s12931-018-0905-x.
35. Cristinacce A., Wright J.G., Stone G.G., Hammond J., McFadyen L., Raber S. A Retrospective Analysis of Probability of Target Attainment in Community-Acquired Pneumonia: Ceftaroline Fosamil Versus Comparators. *Infect Dis Ther.* 2019;8(2):185-198. doi: 10.1007/s40121-019-0243-4.
36. Cheng K., Pypstra R., Yan J.L., Hammond J. Summary of the safety and tolerability of two treatment regimens of ceftaroline fosamil: 600 mg every 8 h versus 600 mg every 12 h. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(4):1086-1091. doi: 10.1093/jac/dky519.
37. Welte T., Kantecki M., Stone G.G., Hammond J. Ceftaroline fosamil as a potential treatment option for *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia in adults. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;54(4):410-422. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.08.012.
38. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Клиническая эффективность и безопасность ступенчатой монотерапии азитромицином у пациентов с внебольничной пневмонией в условиях стационара. *Фарматека.* 2006;(16):66-72. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6667>.
39. Зайцев А.А. Эпидемиология заболеваний органов дыхания у военнослужащих и направления по совершенствованию пульмонологической помощи. *Военно-медицинский журнал.* 2018;339(11):4-9. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36507711>.

## References

1. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S., et al. *Community-acquired pneumonia. Clinical recommendations of RRS and IACMAC*; 2018.
2. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A., Bartlett J.G., Campbell G.D., Dean N.C. 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.
3. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax.* 2012;67(1):71-79. doi: 10.1136/thx.2009.129502.
4. Ovchinnikov Yu.V., Zaitsev A.A., Sinopalnikov A.I., Kryukov E.V., Kharitonov M.Yu., Chernov S.A., Makarevich A.M. Community-acquired pneumonia in servicemen: patients' survival and antimicrobial therapy. *Voенно-медицинский журнал.* 2016;337(3):4-14. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26906628>.
5. Zaitsev A.A., Shchegolev A.V. Diagnostics and treatment of severe lung injuries caused by influenza A(H1N1/09): practical recommendations. *Voенно-медицинский журнал.* 2016;337(3):39-46. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26906633>.
6. Quah J., Jiang B., Tan P.C., Siau C., Tan T.Y. Impact of microbial Aetiology on mortality in severe community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):451. doi: 10.1186/s12879-018-3366-4.
7. Torres A., Blasi F., Peetermans W.E., Viegi G., Welte T. 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):1065-1079. doi: 10.1007/s10096-014-2067-1.
8. Thomas R., Ferguson J., Coombs G., Gibson P.G. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia: a clinical audit. *Respirology.* 2011;(16):926-931. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.01965.x.
9. Vardakas K.Z., Matthaiou D.K., Falagas M.E. Incidence, characteristics and outcomes of patients with severe community-acquired-MRSA pneumonia. *Eur Respir J.* 2009;(34):1148-1158. doi: 10.1183/09031936.00041009.
10. Loewen K., Schreiber Y., Kirlew M., Bocking N., Kelly L. Community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection: Literature review and clinical update. *Can Fam Physician.* 2017;63(7):512-520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/28701438>.
11. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., Garau J., Huchon G., Ieven M., et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(Suppl 6):E1-59. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x.
12. Nseir W., Farah R., Mograbi J., Makhoul N., et al. Impact of serum C-reactive protein measurements in the first 2 days on the 30-day mortality in hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *J Crit Care.* 2013;(28):291-295. doi: 10.1016/j.jcrc.2012.09.012.
13. Zaitsev A.A., Ovchinnikov Yu.V., Kondratieva T.V. Biological markers of inflammation in community-acquired pneumonia. *Consilium Medicum.* 2014;16(11):36-41. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22789916>.
14. Charles P.G., Wolfe R., Whitty M., Fine M.J., Fuller A.J., Stirling R., et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2008;(47):375-384. doi: 10.1086/589754.
15. Zaitsev A.A., Ovchinnikov Yu.V., Chernov S.A., Kondratieva T.V. Applying of assessment scales for patients with severe community-acquired pneumonia in young patients. *Voенно-медицинский журнал.* 2014;335(3):31-38. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22445925>.
16. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., Anzueto A., Brozek J., Crothers K. et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(7):e45-e67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST.
17. Sinopalnikov A.I., Zaitsev A.A. Patient Compliance with Antimicrobial Therapy of Lower Respiratory Tract Infections. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja khimioterapija = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2008;10(1):50-59. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11575741>.
18. Iizawa Y., Nagai J., Ishikawa T., Hashiguchi S., Nakao M., Miyake A., Okonogi K. In vitro antimicrobial activity of T-91825, a novel anti-MRSA cephalosporin, and in vivo anti-MRSA

- activity of its prodrug, TAK-599. *J Infect Chemother* 2004;(10):146-156. doi: 10.1007/s10156-004-0309-3.
19. Sader H.S., Fritsche T.R., Kaniga K., Ge Y., Jones R.N. Antimicrobial activity and spectrum of PPI-0903M (T-91825), a novel cephalosporin, tested against a worldwide collection of clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;(49):3501-3512. doi: 10.1128/AAC.49.8.3501-3512.2005.
  20. Ghuysen J.M. Molecular structures of penicillin-binding proteins and  $\beta$ -lactamases. *Trends Microbiol*. 1994;(2):372-380. doi: 10.1016/0966-842x(94)90614-9.
  21. Kosowska-Shick K., McGhee P., Appelbaum P. Affinity of ceftaroline and other  $\beta$ -lactams for penicillin-binding proteins of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;(54):170-1677. doi: 10.1128/AAC.00019-10.
  22. Goodman J.J., Martin S.I. Critical appraisal of ceftaroline in the management of community-acquired bacterial pneumoniae and skin infections. *Therapeut Clin Risk Managem*. 2012;(8):149-156. doi: 10.2147/TCRM.S17413.
  23. Sader H.S., Fritsche T.R., Jones R.N. Antimicrobial activities of ceftaroline and ME1036 tested against clinical strains of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;(52):1153-1155. doi: 10.1128/AAC.01351-07.
  24. Jacqueline C., Amador G., Batard E., Le Mabeccque V., Miègeville A.F., Biek D., Caillon J., Potel G. Comparison of ceftaroline fosamil, daptomycin and tigecycline in an experimental rabbit endocarditis model caused by methicillin-susceptible, methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*. 2011;(6):863-866. doi: 10.1093/jac/dkr019.
  25. Fenoll A., Aguilar L., Robledo O., Giménez M.J., Granizo J.J., Biek D., et al. In vitro activity of ceftaroline against *Streptococcus pneumoniae* isolates exhibiting resistance to penicillin, amoxicillin, and cefotaxime. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;(52):4209-4210. doi: 10.1128/AAC.00712-08.
  26. Green K., McGeer A., Rudnick W., Pong-Porter S., Patel S.N., Low D.E. In vitro activity of ceftaroline, ceftobiprole and cethromycin against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* collected from across Canada between 2003 and 2008. *J Antimicrob Chemother*. 2009;(64):659-660. doi: 10.1007/s00284-014-0622-8.
  27. File T.M., Low D.E., Eckburg P.B., Talbot G.H., Friedland H.D., Lee J., et al. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, double blind, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2010;(51):1395-405. doi: 10.1086/657313.
  28. Eckburg P., Friedland H., Llorens L., Smith A., Witherell G., Laudano J., Thye D. Day 4 Clinical Response of Ceftaroline Fosamil Versus Ceftriaxone for Community-Acquired Bacterial Pneumonia. *Infect Dis Clin Pract*. 2012;20(4):254-620. doi: 10.1097/IPC.0b013e318255d65f.
  29. Rank D., Friedland H., Laudano J. Integrated safety summary of focus 1 and focus 2 trials: phase iii randomized, double-blind studies evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(Suppl 3):iii53-9. doi: 10.1093/jac/dkr099.
  30. Zhong N.S., Sun T., Zhuo C., D'Souza G., Lee S.H., Lan N.H. et al. Ceftaroline fosamil versus ceftriaxone for the treatment of Asian patients with community-acquired pneumonia: a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority with nested superiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(2):161-171. doi: 10.1016/S1473-3099(14)71018-7.
  31. El Hajj M., Turgeon R., Wilby K. Ceftaroline fosamil for community-acquired pneumonia and skin and skin structure infections: a systematic review. *Int J Clin Pharm*. 2017;39(1):26-32. doi: 10.1007/s11096-016-0417-z.
  32. Maggiore C., Vazquez J.A., Guervil D.J., Ramani A., Jandourek A., Cole P., Friedland H.D. Ceftaroline fosamil for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia in the intensive care unit. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;(11):557-63. doi: 10.2147/TCRM.S75191.
  33. Zaitsev A.A., Kondratieva T.V., Makarevich A.M., Smirnov A.D. Clinical Efficacy and Safety of Ceftaroline Fosamil in Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia. *Prakticheskaya pul'monologiya = The Journal of Practical Pulmonology*. 2016;(2):72-79. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27187212>.
  34. Sotgiu G., Aliberti S., Gramegna A., et al. Efficacy and effectiveness of Ceftaroline Fosamil in patients with pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2018;23(1):205. doi: 10.1186/s12931-018-0905-x.
  35. Cristinacce A., Wright J.G., Stone G.G., Hammond J., McFadyen L., Raber S. A Retrospective Analysis of Probability of Target Attainment in Community-Acquired Pneumonia: Ceftaroline Fosamil Versus Comparators. *Infect Dis Ther*. 2019;8(2):185-198. doi: 10.1007/s40121-019-0243-4.
  36. Cheng K., Pypstra R., Yan J.L., Hammond J. Summary of the safety and tolerability of two treatment regimens of ceftaroline fosamil: 600 mg every 8 h versus 600 mg every 12 h. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(4):1086-1091. doi: 10.1093/jac/dky519.
  37. Welte T., Kantecki M., Stone G.G., Hammond J. Ceftaroline fosamil as a potential treatment option for *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia in adults. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54(4):410-422. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.08.012
  38. Sinopalnikov A.I., Zaitsev A.A. Clinical efficacy and safety of sequential monotherapy with azithromycin in patients with community-acquired pneumonia in hospital environment. *Farmateka*. 2006;(16):66-72. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/6667>.
  39. Zaitsev A.A. Epidemiology of respiratory diseases among servicemen and directions of improving pulmonological care. *Voennomeditsinskiy zhurnal*. 2018;339(11):4-9. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36507711>.

#### Информация об авторах:

**Зайцев Андрей Алексеевич**, д.м.н., профессор, главный пульмонолог Министерства обороны Российской Федерации; главный пульмонолог пульмонологического отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3; e-mail: a-zaitsev@yandex.ru

**Синоपालников Александр Игоревич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: aisin@list.ru

#### Information about the authors:

**Andrey A. Zaitsev**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Chief Pulmonologist, Acad. N.N. Burdenko The Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense, Moscow, Russia; 3, Gospital'naya pl, Moscow, 105229, Russia; e-mail: a-zaitsev@yandex.ru

**Aleksandr I. Sinopal'nikov**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Deputy Head of the Department of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; b. 1, 2/1, Barrikadnaya st, Moscow, 125993, Russia; e-mail: aisin@list.ru