BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-102

Обзорная статья / Review article

Внебольничная пневмония в амбулаторных условиях: актуальные вопросы антибактериальной терапии

Ю.Г. Белоцерковская✉, https://orcid.org/0000-0003-1224-1904, belo-yuliya@yandex.ru
А.Г. Романовских, https://orcid.org/0000-0001-9675-7451
И.П. Смирнов, https://orcid.org/0000-0001-8954-5303
Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме
Внебольничная пневмония (ВП) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. Успешное лечение больных ВП во многом определяется правильным выбором места лечения (амбулаторно или в стационаре) и корректной стартовой эмпирической терапией с учетом предсказуемого спектра потенциальных возбудителей ВП. В статье приводятся современные данные по этиологической структуре нетяжелых ВП. Большинство пациентов с ВП получают медицинскую помощь амбулаторно, что определяется с учетом клинического статуса и ограниченного числа лабораторных данных, позволяющих минимизировать риск развития неблагоприятных исходов при ВП. Отсутствие микробиологического диагноза при нетяжелом течении ВП не приводит к снижению эффективности эмпирической антибактериальной терапии в амбулаторных условиях. В статье освещаются актуальные клинические рекомендации по выбору эмпирической антибактериальной терапии ВП в амбулаторных условиях. Амоксициллин – полусинтетический пенициллин, который, в т. ч. в комбинации с ингибитором β-лактамазы клавулановой кислотой, является наиболее доступным и широко используемым пенициллином в различных странах. С учетом клинических рекомендаций амоксициллин, в т. ч. в комбинации с ингибитором β-лактамазы, является препаратом выбора для стартовой эмпирической терапии большинства больных ВП в амбулаторных условиях. Пероральный способ наиболее распространен и предпочтителен для доставки антибиотика при нетяжелой ВП. Диспергируемые формы таблеток имеют определенные преимущества, в т. ч. более легкий прием у пациентов, испытывающих трудности с глотанием, таких как пожилые люди, больные после инсульта, дети. Оценка биологической эквивалентности показала сходные параметры фармакокинетики амоксициллина и амоксициллина в комбинации с клавулановой кислотой в форме диспергируемых таблеток и в оригинальной форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, этиология, эмпирическая антибактериальная терапия, амоксициллин, диспергируемые формы антибиотиков

Для цитирования: Белоцерковская ЮГ, Романовских АГ, Смирнов ИП. Внебольничная пневмония в амбулаторных условиях: актуальные вопросы антибактериальной терапии. *Медицинский совет*. 2024;18(9):178–183. https://doi.org/10.21518/ms2024-102.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Community-acquired pneumonia in outpatients: topical issues of antibacterial therapy

Yulia G. Belotserkovskaya✉, https://orcid.org/0000-0003-1224-1904, belo-yuliya@yandex.ru
Anna G. Romanovskikh, https://orcid.org/0000-0001-9675-7451
Igor P. Smirnov, https://orcid.org/0000-0001-8954-5303
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract
Community-acquired pneumonia (CAP) is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. Successful treatment of patients with CAP is mainly determined by the correct choice of the place of treatment (outpatient or inpatient) and the correct initial empirical therapy, considering the predictable spectrum of potential pathogens of CAP. The article provides up-to-date data on the etiological structure of non-severe CAP. Most patients with CAP receive outpatient medical care, which is determined by their clinical status and a limited number of laboratory data for minimizing the risk of adverse outcomes in CAP. The absence of a microbiological diagnosis in a mild course of CAP does not lead to a decrease in the effectiveness of empirical antibacterial therapy in outpatient settings. The article highlights current clinical recommendations on the choice of empirical antibiotic therapy for CAP in outpatients. Amoxicillin is a semi-synthetic penicillin, which, including in combination with the beta-lactamase inhibitor clavulanic acid, is the most affordable and widely used penicillin in various countries. According to clinical recommendations, amoxicillin, including in combination with a β-lactamase inhibitor, is the drug of choice for the initial empirical therapy of most outpatients with CAP. The oral route is the most common and preferred for antibiotic delivery in mild CAP. Dispersible forms of tablets have certain advantages, including easier intake in patients with difficulty swallowing, such as the elderly, stroke patients, and children. The assessment of biological equivalence showed similar pharmacokinetic parameters of Amoxicillin and Amoxicillin in combination with clavulanic acid in the form of dispersible tablets and in the original form of film-coated tablets.

© Белоцерковская ЮГ, Романовских АГ, Смирнов ИП, 2024

Keywords: community-acquired pneumonia, etiology, empirical antibacterial therapy, amoxicillin, dispersible forms of antibiotics

For citation: Belotserkovskaya YuG, Romanovskikh AG, Smirnov IP. Community-acquired pneumonia in outpatients: topical issues of antibacterial therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(9):178–183. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-102.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Внебольничная пневмония (ВП) является очень распространенным респираторным инфекционным заболеванием. Общая заболеваемость колеблется от 1 до 25 случаев на 1000 жителей в год. Частота ВП выше у лиц мужского пола, у лиц с иммунодефицитными состояниями и сопутствующими заболеваниями, особенно хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [1]. Согласно официальным статистическим данным, до пандемии COVID-19 в 2019 г. заболеваемость ВП в Российской Федерации составила 410 на 100 тыс. взрослого населения. Значительный рост заболеваемости ВП отмечен в 2020 г. на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (в 3,6 раза по сравнению с 2019 г.) – 1 856,18 на 100 тыс. населения. Связано это было прежде всего с совместной регистрацией с вирусными пневмониями – 783,08 на 100 тыс. населения. Начиная с 2021 г. заболеваемость вирусной и бактериальной ВП регистрируется отдельно, и в 2022 г. уровень заболеваемости ВП вернулся к допандемическим значениям – 405,43 на 100 тыс. населения[1].

Большинство пациентов с ВП получают медицинскую помощь амбулаторно, однако примерно в 40% случаев больным требуется госпитализация. Тяжелое течение отмечается в среднем у 5% больных и сопровождается сепсисом, шоком, острой дыхательной недостаточностью, требующими проведения интенсивной терапии, инвазивной вентиляции легких в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, пневмония делит с гриппом 3-е место среди ведущих причин смерти и уносит более 3 млн жизней в год[2]. В структуре смертности от болезней органов дыхания в РФ в 2019 г. на долю пневмоний приходилось 41,9%; смертность составила 17,0 на 100 тыс. населения[3]. В последнее десятилетие международные эксперты отмечают снижение 30-дневной летальности у госпитализированных пациентов, однако смертность при тяжелой ВП остается высокой [3]. Крупные многоцентровые исследования, проведенные в различных странах, подтвердили такой повышенный уровень смертности. Общая смертность от тяжелой ВП была на 20% выше, при наличии шока (на 22% выше) либо инвазивной вентиляция легких (на 25% выше). Кроме того, тяжелая ВП является одной из наиболее распространенных причин острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), который диагностируется у 3% пациентов, госпитализированных с пневмококковой ВП [4].

ЭТИОЛОГИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Исследования, проводимые в последние годы, подтверждают, что наиболее частыми возбудителями, выявляемыми при тяжелом течении ВП, остаются *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, вирусы и *Legionella spp*. [3]. При оценке структуры возбудителей в когорте амбулаторных пациентов лидирующие позиции занимают вирусы (включая грипп А и В, парагрипп, респираторный синцитиальный вирус), *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* [5, 6].

Streptococcus pneumoniae по-прежнему лидирует среди бактериальных возбудителей ВП во всем мире в лечебных учреждениях любого профиля (амбулаторно, в палатах общего профиля и в ОРИТ), являясь причиной заболевания в 30–50% случаев [7–9]. Однако механизмы резистентности *S. pneumoniae* могут значительно отличаться в разных странах, что может повлиять на выбор антибактериальной терапии. Для экспресс-диагностики пневмококковой ВП используется иммунохроматографический экспресс-тест, предусматривающий выявление пневмококкового клеточного полисахарида в моче больного человека [10].

Так называемые атипичные микроорганизмы: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Legionella pneumophila*, которые являются хорошо известными возбудителями ВП, в последние годы приобретают все большее значение в структуре этиологических причин по данным микробиологических исследований в различных регионах мира [11–14]. Диагностика «атипичных» микроорганизмов в клинической практике затруднена, исключение составляет возможность выявления легионеллезной антигенурии с помощью иммунохроматографического экспресс-теста [15]. Выполнение экспресс-тестов на наличие пневмококковой и легионеллезной антигенурии рекомендовано всем пациентам с тяжелой ВП для выбора стартовой терапии [16].

На долю *Haemophilus influenzae* приходится 1,2–19% [17, 18] всех случаев ВП. *H. influenzae* является серьезной проблемой общественного здравоохранения из-за его растущей устойчивости к противомикробным препаратам, особенно к бета-лактамам [19].

Более редкими возбудителями ВП являются *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, семейство энтеробактерий, включая *Klebsiella pneumoniae*. Распространенность этих патогенов также варьируется и зависит от факторов риска, присутствующих у пациентов.

[1] О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021. 256 с. Режим доступа: https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266.
[2] Global action plan for prevention and control of pneumonia (GAPP): technical consensus statement. Geneva: World Health Organization; 2009. Available at: https://www.unicef.org/media/files/GAPP3_web.pdf.
[3] Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/folder/1372.

Так, *Klebsiella pneumoniae* чаще встречается при сахарном диабете, хронической сердечной недостаточности, алкоголизме, циррозе печени; *Staphylococcus aureus* ассоциируется с пожилым возрастом, в/в наркоманией, а вероятность *Pseudomonas aeruginosa*-инфекции повышается при наличии у пациента бронхоэктазов, муковисцидоза, длительного применения кортикостероидов системного действия, предшествующей длительной антибактериальной терапии [20, 21].

Смешанные инфекции также наблюдаются у пациентов с нетяжелым течением ВП. В последние годы широкое клиническое применение методов экспресс-диагностики продемонстрировало, что респираторные вирусы, такие как грипп, респираторно-синцитиальный вирус и возбудитель новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, могут являться причиной ВП, в т. ч. тяжелой, наряду с бактериальными возбудителями, такими как *S. pneumoniae* и *S. aureus* (20–30%) [22–24].

Микробиологическая диагностика ВП включает культуральное исследование мокроты или других респираторных образцов (трахеальный аспират), венозной крови, экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии, молекулярно-биологические исследования методом ПЦР для выявления респираторных вирусов, иммуносерологические исследования (определение антител классов M, G (IgM, IgG) к возбудителю в крови) [25]. Спектр диагностических тестов у пациентов с подозрением на ВП зависит от типа медицинского учреждения, где наблюдается больной (амбулаторное, стационарное, отделение интенсивной терапии), тяжести заболевания, доступности диагностических методик. Отсутствие золотого стандарта в этиологической диагностике нетяжелых ВП не позволяет идентифицировать вовлеченный патоген различными лабораторными методами более чем у 50% пациентов [26]. Впрочем, согласно различным исследованиям отсутствие микробиологического диагноза при нетяжелом течении ВП не приводит к снижению эффективности эмпирической антибактериальной терапии в амбулаторных условиях. [27]. Вот почему в рутинной клинической практике не рекомендуется проводить микробиологическую диагностику амбулаторным пациентам с ВП [16].

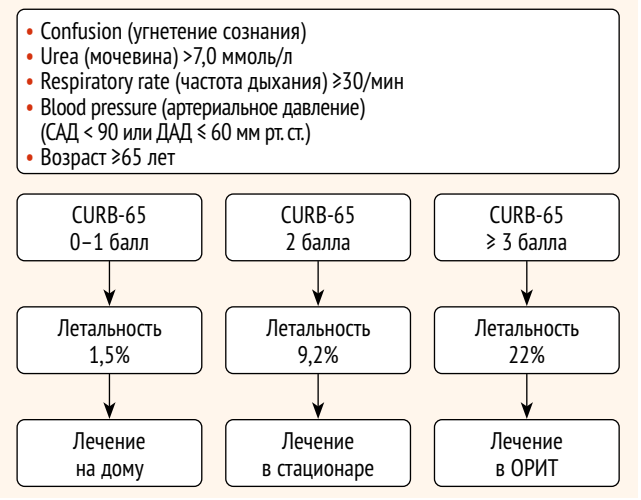
ВЫБОР АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

Всем пациентам с диагнозом ВП эмпирическая антибактериальная терапия должна быть начата как можно скорее. Первым шагом в ведении является оценка риска, это определяет «правильное» место лечения пациента (амбулаторно или в стационаре) и влияет на выбор антибактериальных препаратов. Сердечно-сосудистые и бронхолегочные заболевания, возраст и тяжесть клинических симптомов влияют на риск развития неблагоприятных исходов при ВП. Для количественной оценки риска можно использовать шкалу тяжести пневмонии CURB-65. Согласно данному подходу, необходимо оценить ограниченное число клинических и лабораторных данных (спутанность сознания (C), уровень азота мочевины (U) более 20 мг/дл, частоту дыхания (R) более 30 в минуту, уровень артериального давления (B) (менее 90/60 мм рт. ст.) и возраст более 65 лет), чтобы определить уровень риска и место лечения пациента. За каждый из перечисленных факторов риска начисляется по одному баллу. При оценке от 0 до 1 рекомендуется амбулаторное лечение. Если общий балл равен 2, то пациент подлежит госпитализации в отделение общего профиля. Если сумма баллов 3 или более, это указывает на госпитализацию в отделение интенсивной терапии (*рис.*).

Следующий шаг при выборе стартовой антибактериальной терапии должен учитывать спектр потенциальных возбудителей ВП, а также региональный профиль антибиотикорезистентности. Актуальные рекомендации Российского респираторного общества описывают «предсказуемый» круг патогенов с учетом факторов риска: хронические сопутствующие заболевания (ХОБЛ, СД, ХСН, хроническая болезнь почек (ХБП) со снижением скорости клубочковой фильтрации, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение), прием за последние 3 мес. системных антибиотиков более 2 дней подряд, пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, госпитализация по любому поводу в течение ⩾ 2 сут. в предшествующие 90 дней, в/в инфузионная терапия, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней. В связи с этим амбулаторных пациентов с ВП можно разделить на две группы. В первой группе, которую составляют пациенты без факторов риска, препаратом выбора является амоксициллин, назначаемый внутрь, а альтернативным препаратом – макролид (азитромицин или кларитромицин), также в пероральной форме. Во второй группе, куда

● ***Рисунок.*** Одноэтапная стратегия стратификации пациентов с внебольничной пневмонией на группы риска в соответствии с риском смертности через 30 дней. Оценка тяжести внебольничной пневмонии по шкале CURB-65 [28]

● ***Figure.*** One-step strategy for stratifying patients with community-acquired pneumonia into risk groups according to their risk of mortality at 30 days. Severity assessment in community-acquired pneumonia using the CURB-65 scale [28]



включены пациенты с ВП с факторами риска, основным препаратом является ингибиторзащищенный аминопенициллин внутрь (амоксициллин + клавулановая кислота, ампициллин + сульбактам), альтернативным препаратом – респираторный фторхинолон (левофлоксацин или моксифлоксацин) внутрь (*табл.*).

АМОКСИЦИЛЛИН И АМОКСИЦИЛЛИН + КЛАВУЛАНОВАЯ КИСЛОТА В ЛЕЧЕНИИ АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Амоксициллин – полусинтетический пенициллин, используемый с 1970-х гг. Сам по себе и в комбинации с ингибитором β-лактамазы клавулановой кислотой он является наиболее доступным и широко используемым пенициллином в Европе и других странах[4] [29].

Механизм бактерицидного действия амоксициллина связан с повреждением клеточной мембраны бактерий, находящихся в стадии размножения. Амоксициллин специфически ингибирует ферменты клеточных мембран бактерий (пептидогликаны), в результате чего происходит их лизис и гибель [30]. Клавулановая кислота содержит β-лактамное кольцо в своей структуре, которое необратимым образом связывается с β-лактамазами, предотвращая инактивацию некоторых β-лактамных антибиотиков, включая амоксициллин. β-лактамазы представляют группу генетически и функционально различных ферментов, отличающихся способностью разрушать β-лактамные антибиотики, содержащие в своей структуре циклическую амидную связь, тем самым обеспечивая устойчивость к ним бактерий-продуцентов. Функциональные особенности позволяют выделить пенициллиназы, цефалоспориназы и β-лактамазы широкого и расширенного спектра. Различия первичной структуры β-лактамаз используются для описания молекулярных классов: сериновых ферментов (класс А), включая пенициллиназу *Staphylococcus aureus*, и металло-b-лактамаз (класс В) *Bacillus cereus*, класс С-цефалоспориназ и класс D-оксациллиназ грамотрицательных бактерий [31–34].

С учетом клинических рекомендаций амоксициллин, в т. ч. в комбинации с ингибитором β-лактамазы, является препаратом выбора для стартовой эмпирической терапии большинства больных ВП в амбулаторных условиях. Необходимо помнить, что добавление клавулановой кислоты связано с увеличением числа нежелательных эффектов, особенно диареи. Кроме того, присутствие клавулановой кислоты ограничивает максимальную суточную дозу амоксициллина, которую можно принимать перорально[5] [35].

Диспергируемые формы антибиотиков повышают приверженность пациентов лечению

Лекарственная форма, используемая для доставки лекарственного средства в живом организме, – важная составляющая эффективной терапии. Лекарственное средство должно доставляться к месту его действия с такой скоростью и концентрацией, чтобы достичь максимального терапевтического эффекта и минимизировать нежелательные эффекты. Пероральный способ наиболее распространен и предпочтителен для доставки антибиотика при нетяжелой ВП. Диспергируемые формы таблеток имеют определенные преимущества, в т. ч. более легкий прием у пациентов, испытывающих трудности с глотанием, таких как пожилые люди, больные после инсульта, дети [36]. Это повышает комплаентность пациентов. Быстрое, равномерное и высокое всасывание диспергируемых форм лекарств в желудочно-кишечном тракте не снижает биодоступность и эффективность терапии [37].

Особую роль играют диспергируемые формы таблеток в лечении ВП у детей. По рекомендации ВОЗ амоксициллин с 2011 г. является препаратом выбора в лечении ВП в домашних условиях[6]. Диспергируемые таблетки (ДТ) амоксициллина рекомендованы в качестве предпочтительной формы для применения у детей, поскольку имеют ряд преимуществ в сравнении с таблетками, покрытыми пленочной оболочкой, или другими пероральными формами. Амоксициллин ДТ дешевле, удобнее в хранении и транспортировке, обеспечивает более высокую точность дозирования с учетом массы тела ребенка.

Амоксициллин + клавулановая кислота также доступны в форме ДТ. Оценка биологической эквивалентности

[4] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption. In: ECDC. Annual epidemiologic report 2017. [Internet]. ECDC; 2018. Available at: https://ecdc.europa.eu/en/publications-data?s1/4&sort_by1/4field_ct_publication_date&sort_order1/4DESC&f%5B0%5D1/4public_health_areas%3A1664.

[5] EMA. Scientific conclusions and grounds for amendment of the summaries of product characteristics, labelling and package leaflet presented by the EMEA: EMA. 2009. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/augmentin-all-documents-section.

[6] Amoxicillin Dispersible Tablets: Market and Supply Update, 2018. UNICEF Supply Division. Available at: https://www.unicef.org/supply/media/511/file/amoxicillin%20dispersible%20tablets%20market%20and%20supply%20update.pdf.

● ***Таблица.*** Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях [16]
● ***Table.*** Antibacterial therapy of community-acquired pneumonia in the outpatient setting [16]

Группа	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора	Альтернатива
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний*, не принимавших за последние 3 мес. АБП системного действия ⩾ 2 дней и не имеющих других факторов риска**	*S. pneumoniae* *M. pneumoniae* *C. pneumoniae* *H. influenzae* Респираторные вирусы	Амоксициллин**** внутрь	Макролид (азитромицин***, кларитромицин***) внутрь***
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями* и/или принимавших за последние 3 мес. АБП системного действия ⩾ 2 дней и/или имеющих другие факторы риска**	*S. pneumoniae H. influenzae* *C. pneumoniae S. aureus* *Enterobacterales* Респираторные вирусы	Амоксициллин + клавулановая кислота**** внутрь ИЛИ Ампициллин + сульбактам**** внутрь	левофлоксацин****, моксифлоксацин**** внутрь

* 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 ⩾ 2 сут. в предшествующие 90 дней, в/в терапию, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней. *** В регионах с высоким (>25%) уровнем устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам (определяется по эритромицину) следует рассмотреть возможность применения респираторного фторхинолона. **** При известной или предполагаемой микоплазменной этиологии в районах с высоким (>25%) уровнем устойчивости *M. pneumoniae* к макролидам следует рассмотреть возможность применения респираторного фторхинолона или доксициклина.

показала сходные параметры фармакокинетики амоксициллином + клавулановая кислота в форме ДТ и в оригинальной форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты в плазме крови определяли с помощью валидизированной высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детекцией. В целом ДТ демонстрировала по сравнению с таблеткой сравнения меньшие колебания уровней клавулановой кислоты, что может обеспечить более адекватную защиту доступного амоксициллина от инактивации бактериями-продуцентами β-лактамаз. Не было выявлено различий в частоте нежелательных явлений между амоксициллином + клавулановая кислота в форме ДТ и в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рациональная терапия внебольничной пневмонии является важнейшим инструментом для успешного выздоровления пациентов, снижения риска госпитализации и неблагоприятных исходов. Ведение пациентов в амбулаторных условиях требует не меньше внимания, чем лечение в стационаре. Принципы рациональной терапии включают не только эмпирический выбор максимально эффективного и безопасного антибиотика, активного в отношении ключевых возбудителей ВП, но и назначение препарата в оптимальной для конкретного пациента форме, чтобы обеспечить удобство приема и высокую приверженность терапии. Пероральный прием антибактериальных препаратов является преимущественным для амбулаторной практики. Диспергируемые таблетки – относительно новый подход в системах доставки лекарств, которые в настоящее время все более востребованы и помогают повысить уровень приверженности пациентов терапии, прежде всего за счет некоторого снижения стоимости и упрощения приема, особенно в педиатрии и гериатрии. Быстрое всасывание, быстрое начало действия и снижение потери терапевтических свойств являются основными преимуществами этой лекарственной формы.

Поступила / Received 20.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 05.03.2024
Принята в печать / Accepted 11.03.2024

Список литературы / References

1. Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, Chalmers JD, Menéndez R, Wunderink RG, van der Poll T. Pneumonia. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:25. https://doi.org/10.1038/s41572-021-00259-0.
2. Ferrer M, Travierso C, Cilloniz C, Gabarrus A, Ranzani OT, Polverino E et al. Severe community-acquired pneumonia: characteristics and prognostic factors in ventilated and non-ventilated patients. *PLoS ONE*. 2018;13:e0191721. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191721.
3. Simonetti AF, Garcia-Vidal C, Viasus D García-Somoza D, Dorca J, Gudiol F, Carratalà J. Declining mortality among hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(6):567.e1–e7. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.03.015.
4. Cilloniz C, Ferrer M, Liapikou A, Garcia-Vidal C, Gabarrus A, Ceccato A et al. Acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients with community- acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2018;51(3):1702215. https://doi.org/10.1183/13993003.02215-2017.
5. Chen J, Li X, Wang W, Jia Y, Lin F, Xu J. The prevalence of respiratory pathogens in adults with community-acquired pneumonia in an outpatient cohort. *Infect Drug Resist*. 2019;12:2335–2341. https://doi.org/10.2147/IDR.S213296.
6. Fujikura Y, Somekawa K, Manabe T, Horita N, Takahashi H, Higa F et al. Aetiological agents of adult community-acquired pneumonia in Japan: systematic review and meta-analysis of published data. *BMJ Open Respir Res*. 2023;10(1):e001800. https://doi.org/10.1136/bmjresp-2023-001800.
7. Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, Mark H, Conway Morris A, Laurenson IF et al. Comprehensive molecular testing for respiratory pathogens in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2016;62(7):817–823. https://doi.org/10.1093/cid/civ1214.
8. Ferreira-Coimbra J, Sarda C, Rello J. Burden of Community-Acquired Pneumonia and Unmet Clinical Needs. *Adv Ther*. 2020;37(4):1302–1318. https://doi.org/10.1007/s12325-020-01248-7.
9. Sahuquillo-Arce JM, Menéndez R, Méndez R, Amara-Elori I, Zalacain R, Capelastegui A et al. Age-related risk factors for bacterial aetiology in community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2016;21(8):1472–1479. https://doi.org/10.1111/resp.12851.
10. Harris AM, Beekmann SE, Polgreen PM, Moore MR. Rapid urine antigen testing for Streptococcus pneumoniae in adults with community-acquired pneumonia: clinical use and barriers. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;79:454–457. https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.05.008.
11. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67(1):71–79. https://doi.org/10.1136/thx.2009.129502.
12. Song JH, Thamlikitkul V, Hsueh PR. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia amongst adults in the Asia-Pacific region. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38(2):108–117. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.02.017.
13. Isturiz RE, Luna CM, Ramirez J. Clinical and economic burden of pneumonia among adults in Latin America. *Int J Infect Dis*. 2010;14(10):e852–e856. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.02.2262.
14. Arnold FW, Summersgill JT, Lajoie AS, Peyrani P, Marrie TJ, Rossi P et al. A worldwide perspective of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(10):1086–1093. https://doi.org/10.1164/rccm.200603-350OC.
15. Blazquez RM, Espinosa FJ, Martinez-Toldos CM, Alemany L, García-Orenes MC, Segovia M. Sensitivity of urinary antigen test in relation to clinical severity in a large outbreak of Legionella pneumonia in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:488–491. https://doi.org/10.1007/s10096-005-1361-3.
16. Авдеев СН, Дехнич АВ, Зайцев АА, Козлов РС, Рачина СА, Руднов ВА и др. *Внебольничная пневмония у взрослых: клинические рекомендации*. 2021. 133 с. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr/Pneumonia_2021.pdf.
17. Shindo Y, Ito R, Kobayashi D, Ando M, Ichikawa M, Shiraki A et al. Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):985–995. https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0079OC.
18. Cao B, Ren LL, Zhao F, Gonzalez R, Song SF, Bai L et al. Viral and Mycoplasma pneumoniae community-acquired pneumonia and novel clinical outcome evaluation in ambulatory adult patients in China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(11):1443–1448. https://doi.org/10.1007/s10096-010-1003-2.
19. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):318–327. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3.
20. Mandell LM, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC 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(Suppl. 2):S27–S72. https://doi.org/10.1086/511159.
21. Athlin S, Lidman C, Lundqvist A, Naucler P, Nilsson AC, Spindler C et al. Management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults: updated Swedish guidelines 2017. *Infect Dis (Lond)*. 2018;50(4):247–272. https://doi.org/10.1080/23744235.2017.1399316.
22. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among US adults. *N Engl J Med*. 2015;373(5):415–427. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500245.
23. Rouzé A, Martin-Loeches I, Povoa P, Makris D, Artigas A, Bouchereau M et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive Care Med*. 2021;47(2):188–198. https://doi.org/10.1007/s00134-020-06323-9.

24. Авдеев СН, Адамян ЛВ, Алексеева ЕИ, Багненко СФ, Баранов АА, Баранова НН и др. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации*. 2023. 250 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP_COVID-19_V18.pdf.
25. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, Aliberti S, Antonelli M, Bassetti M et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2023;49(6):615–632. https://doi.org/10.1007/s00134-023-07033-8.
26. Bjarnason A, Westin J, Lindh M, Andersson LM, Kristinsson KG, Löve A et al. Incidence, etiology, and outcomes of community-acquired pneumonia: A population- based study. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(2):ofy010. https://doi.org/10.1093/ofid/ofy010.
27. Eshwara VK, Mukhopadhyay C, Rello J. Community-acquired bacterial pneumonia in adults: An update. *Indian J Med Res*. 2020;151(4):287–302. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1678_19.
28. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58(5):377–382. https://doi.org/10.1136/thorax.58.5.377.
29. Sharland M, Pulcini C, Harbarth S, Zeng M, Gandra S, Mathur S, Magrini N. Classifying antibiotics in the WHO essential medicines list for optimal use-be AWaRe. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(1):18–20. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30724-7.
30. Bodey GP, Nance J. Amoxicillin: in vitro and pharmacological studies. *Antimicrob Agents Chemother*. 1972;1(4):358–362. https://doi.org/10.1128/AAC.1.4.358.
31. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1980;289(1036):321–331. https://doi.org/10.1098/rstb.1980.0049.
32. Jaurin B, Grundstrom T. ampC cephalosporinase of Escherichia coli K-12 has a different evolutionary origin from that of beta-lactamases of the penicillinase type. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78(8):4897–4901. https://doi.org/10.1073/pnas.78.8.4897.
33. Ouellette M, Bissonnette L, Roy PH. Precise insertion of antibiotic resistance determinants into Tn21-like transposons: nucleotide sequence of the OXA-1 beta-lactamase gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(21):7378–7382. https://doi.org/10.1073/pnas.84.21.7378.
34. Hall BG, Barlow M. Revised Ambler classification of {beta}-lactamases. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55(6):1050–1051. https://doi.org/10.1093/jac/dki130.
35. Salvo F, Polimeni G, Moretti U, Conforti A, Leone R, Leoni O et al. Adverse drug reactions related to amoxicillin alone and in association with clavulanic acid: data from spontaneous reporting in Italy. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(1):121–126. https://doi.org/10.1093/jac/dkm111.
36. Hannan PA, Khan JA, Khan A, Safiullah S. Oral Dispersible System: A New Approach in Drug Delivery System. *Indian J Pharm Sci*. 2016;78(1):2–7. Available at: https://www.ijpsonline.com/articles/oral-dispersible-system-a-new-approach-in-drug-delivery-system.pdf.
37. Bradoo R, Shahani S, Poojary S, Deewan B, Sudarshan S. Fast dissolving drug delivery systems. *JAMA India*. 2001;4(10):27–31.
38. Sourgens H, Steinbrede H, Verschoor JSC, Bertola MA, Rayer B. Bioequivalence study of a novel Solutab tablet formulation of amoxicillin/clavulanic acid versus the originator film-coated tablet. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2001;39(2):75–82. https://doi.org/10.5414/cpp39075.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Ю.Г. Белоцерковская**
Написание текста – **Ю.Г. Белоцерковская, И.П. Смирнов**
Обзор литературы – **А.Г. Романовских**
Редактирование – **И.П. Смирнов**
Утверждение окончательного варианта статьи – **А.Г. Романовских**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Yulia G. Belotserkovskaya**
Text development – **Yulia G. Belotserkovskaya, Igor P. Smirnov**
Literature review – **Anna G. Romanovskikh**
Editing – **Igor P. Smirnov**
Approval of the final version of the article – **Anna G. Romanovskikh**

Информация об авторах:

Белоцерковская Юлия Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; belo-yuliya@yandex.ru
Романовских Анна Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
Смирнов Игорь Павлович, ассистент кафедры пульмонологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Information about the authors:

Yulia G. Belotserkovskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; belo-yuliya@yandex.ru
Anna G. Romanovskikh, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia
Igor P. Smirnov, Assistant of the Department of Pulmonology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia